

**LA HISTORIA NATURAL DE LA FUNCIÓN PERITONEAL DESDE
LOS INICIOS HASTA EL RESULTADO DE LA INTERACCIÓN
CON LOS COMPONENTES DE LA DIÁLISIS PERITONEAL EN
LA ERA DE LAS SOLUCIONES BIOINCOMPATIBLES.
UN ESTUDIO PROSPECTIVO DE 30 AÑOS DE SEGUIMIENTO.**

Memoria presentada para optar al grado de Doctora en Medicina
por la Universidad Autónoma de Madrid

Doctorando : MARIA JOSÉ FERNÁNDEZ-REYES LUIS

Directores de Tesis:

MARIA AUXILIADORA BAJO RUBIO

RAFAEL SELGAS GUTIERREZ

AGRADECIMIENTOS

A los doctores Rafael Selgas Gutiérrez y María Auxiliadora Bajo Rubio directores de esta tesis y coautores de todos los trabajos. Porque me han animado desde mis inicios como residente, año tras año a seguir profundizando en el conocimiento de la membrana peritoneal.

A la Doctora Gloria del Peso Nefróloga de la Unidad de Diálisis Peritoneal del Hospital la Paz por sus múltiples aportaciones a este trabajo, que han ido desde la recogida de datos hasta la interpretación anatómica de los cambios funcionales del peritoneo aquí descritos.

A todas las Enfermeras y Auxiliares de enfermería que han trabajado en la Unidad de Diálisis Peritoneal del Hospital la Paz a lo largo de estos 30 años, porque sin su trabajo y buen hacer hubiera sido imposible recoger una experiencia tan amplia.

A los doctores José Antonio Sánchez-Tomero, Antonio Cirugeda y Covadonga Hevia por su colaboración en varios de los estudios que aquí se presentan.

A mis compañeros de Segovia por su apoyo y en especial al Dr Alvarez-Ude por su ayuda en la traducción de los manuscritos.

A mi familia y en especial a mi marido por el tiempo robado y por su apoyo en los momentos de desanimo.

**LA HISTORIA NATURAL DE LA FUNCIÓN PERITONEAL DESDE
LOS INICIOS HASTA EL RESULTADO DE LA INTERACCIÓN
CON LOS COMPONENTES DE LA DIÁLISIS PERITONEAL EN
LA ERA DE LAS SOLUCIONES BIOINCOMPATIBLES.
UN ESTUDIO PROSPECTIVO DE 30 AÑOS DE SEGUIMIENTO.**

Memoria presentada para optar al grado de doctora en Medicina por la
Universidad Autónoma de Madrid

MARIA JOSÉ FERNÁNDEZ-REYES LUIS

ÍNDICE

1.- Abreviaturas

2.- Introducción

3.- Hipótesis y Objetivos

3.1.- Hipótesis

3.2.- Objetivos

4.- Material y Métodos

4.1.-Función difusiva

4.2.-Función convectiva

5.-Resultados

5.1. Capítulo 1. Longevidad funcional del peritoneo humano: ¿Durante cuánto tiempo es posible la diálisis peritoneal?. Resultados de un estudio prospectivo a medio largo plazo.

5.2 .Capítulo 2. La ultrafiltración y el transporte de pequeños solutos al inicio de la diálisis peritoneal. Cuestionando el paradigma de la función peritoneal.

5.3. Capítulo 3. Alto transporte y fallo de ultrafiltración inherente : su relevancia clínica a medio plazo.

5.4. Capítulo 4. Factores que influyen en los parámetros de transporte peritoneal durante el primer año en diálisis peritoneal. Las peritonitis son el principal factor.

5.5. Capítulo 5. La historia natural de la función del peritoneo humano en la era de las soluciones bioincompatibles. Resultados de un estudio de 30 años de seguimiento unicéntrico y prospectivo.

5.6. Capítulo 6. Efecto del uso de icodextrina de inicio sobre la permeabilidad peritoneal.

5.7. Capítulo 7. Las cinéticas con glucosa hipertónica permiten identificar mejor y más precozmente el fallo de ultrafiltración. ¿Qué aporta el cribado de sodio?

6.- Discusión

7.- Conclusiones finales

8.- Bibliografía

1.- ABREVIATURAS

AT: alto transporte

DP: diálisis peritoneal

DPA: diálisis peritoneal automática

D/Pcr: cociente a los 240 min Dializado/plasma creatinina

ERCA: enfermedad renal crónica avanzada

HD: hemodiálisis

MTC: coeficiente de transferencia de masas

MTCcr : coeficiente de transferencia de masas de creatinina

PDGs: productos de degradación de la glucosa

PET: test de equilibrio peritoneal

UF: ultrafiltración

2.- INTRODUCCIÓN

La diálisis peritoneal (DP) ha demostrado ser un opción de tratamiento para la enfermedad renal crónica avanzada (ERCA) con resultados, en términos de supervivencia del paciente, a corto-medio plazo equivalentes o incluso superiores a hemodiálisis (HD) (1-6). Más dudas existen sobre los resultados de la DP a largo plazo en términos de supervivencia de la técnica. La utilización del peritoneo (tejido biológico, individual y reactivo) como membrana semipermeable para realizar la diálisis podría venir condicionada por las características basales, diferentes entre sujetos. Por otro lado, las características funcionales del peritoneo pueden cambiar con el uso repetido, la exposición permanente a líquidos no biocompatibles y las peritonitis que ocasionalmente ocurren asociadas a la técnica (7). Tanto determinadas características de transporte basal como algunos cambios adquiridos durante la DP pueden tener repercusiones en la supervivencia del paciente o ser una limitación para esta técnica.

El estudio de la función peritoneal exige la utilización de un método que permita medir de manera independiente transporte convectivo y difusivo, una serie amplia de pacientes con criterios uniformes en las técnica de medición, tratamiento e interpretación y un seguimiento a largo plazo. Durante 30 años todos los pacientes incluidos en programa de DP en el Hospital Universitario la Paz han sido evaluados de una manera uniforme, realizándose estudios cinéticos peritoneales periódicos, al menos una vez por año como forma prospectiva de estudiar la función difusiva peritoneal. La metodología utilizada para la realización la cinética peritoneal y para el cálculo del coeficiente de transferencia de masas (MTC) y de la ultrafiltración (UF) ha sido estable en el tiempo con mínimas variaciones.

Desde punto de vista clínico se han registrado prospectivamente las pautas de diálisis, los episodios de peritonitis, contabilizando los días de inflamación local y la morbi-mortalidad del paciente. Esto nos permitió en 1991 tras 10 años de programa analizar la evolución de la función peritoneal a medio-largo plazo (**Capítulo 1**). Una vez establecidos los cambios que ocurren con el uso de la membrana peritoneal nos interesó analizar el punto de partida

funcional para lo cual revisamos detalladamente la situación basal (**Capítulo 2**). Examinamos si condiciones socio-demográficas determinaban desde un principio el tipo de transporte peritoneal. También en el capítulo 2 quisimos saber cual es la relación entre transporte de pequeños solutos y transporte de agua en estadios precoces. Del análisis de ambos capítulos (1 y 2) propusimos que etiopatogénicamente y desde el punto de vista pronóstico existieran dos tipos de alto transporte (AT), el inherente y el adquirido. Además, algunos autores (8-10) han sugerido que las características de transporte peritoneal basal podrían ser un condicionante de la supervivencia del paciente o de la técnica, y ambas fueron las conclusiones del meta-análisis realizado por Brimber y col (11). Para comprobar en nuestro medio esta hipótesis, en el **capítulo 3** analizamos si el tipo de transporte basal condicionaba la supervivencia del paciente o de la técnica y, si así fuera, en base a qué mecanismo. Se planteaban como causas de un peor pronóstico para el AT basal el déficit de UF, con incapacidad para obtener un balance negativo adecuado de agua y sodio, o su reconocimiento como un marcador más de comorbilidad asociada. Partiendo de la observación en el capítulo 1 de la escasa representatividad a medio plazo del valor funcional basal, planteamos la hipótesis de que la gran variabilidad de transporte peritoneal basal se debiera más a fenómenos funcionales que estructurales. Posiblemente el peritoneo en fases iniciales mostrase su capacidad de respuesta y adaptación a los primeros contactos con el líquido de diálisis. Si esto fuera así, el AT inherente y el fallo de UF basal pudiera en muchos casos ser reversible, para lo cual en el **capítulo 4**, estudiamos la evolución del transporte peritoneal durante el primer año en función de los diferentes puntos de partida. Con todos los datos que estos cuatro estudios nos aportaron pretendimos en el **capítulo 5**, aumentando el número de pacientes y el tiempo de seguimiento y, aprovechando la posibilidad de utilizar nuevos recursos estadísticos (como los modelos mixtos) analizar mejor el comportamiento del peritoneo a largo plazo. En el capítulo 5 intentamos definir patrones de comportamiento basados en puntos de partida diferentes, y ver la influencia que otros factores, como las peritonitis o el abuso de glucosa, tienen en estos grupos en varios momentos del tratamiento con DP. Es importante definir el comportamiento del peritoneo en grandes series de pacientes en la era de los líquidos más bioincompatibles, es decir líquidos que

utilizan exclusivamente glucosa como agentes osmótico ricos en productos de degradación de la glucosa (PDGs) y con pH ácido, factores todos que han sido acusados de causar daños en la membrana peritoneal. Las nuevas soluciones de DP bajas en PDGs y con pH fisiológico podrían, al menos desde el punto de vista teórico, ayudar a preservar la función peritoneal, pero es preciso contar con referencias que nos permitan comparar y detectar precozmente las ventajas o no de estas nuevas soluciones. Actualmente también disponemos de otros recursos como la icodextrina y la diálisis peritoneal automática (DPA) que nos permiten utilizar menos glucosa para conseguir buenas UF, en el capítulo 5 también intentamos analizar si la introducción progresiva a lo largo de los últimos años de la diálisis peritoneal automática (DPA) o de la icodextrina modifica de alguna manera la evolución de la función peritoneal a largo plazo. Como fueron pocos los pacientes que utilizaban icodextrina desde el inicio en el capítulo 5, en el **capítulo 6** planteamos un estudio específico para estudiar la evolución de la función peritoneal en el primer año en pacientes que utilizaron icodextrina desde el inicio.

Como un complemento a esta tesis, teniendo en cuenta que es el déficit de UF el principal limitante de la DP (12) a largo plazo, en el **capítulo 7** nos planteamos como identificar y filiar mejor el déficit de UF. En los últimos años la Sociedad Internacional de Diálisis Peritoneal a través de su Comité de Ultrafiltración recomienda realizar la cinética peritoneal con una solución de glucosa hipertónica (3.86% o 4,25%) lo que permite medir la capacidad de transporte de agua del peritoneo en condiciones extremas; estandarizar la medida de la UF y definir el fallo de UF (13). Desde la experiencia y, fundamentalmente con los hallazgos de los capítulos 2 y 4, sabemos que no todos los déficit de UF (sobre todo en estadios precoces) se deben a alto transporte de pequeñas moléculas. En el capítulo 7 analizamos que aporta la realización de cinéticas con glucosa hiperosmolar al estudio de la función peritoneal.

3.- HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

3.1-HIPÓTESIS

La membrana peritoneal es capaz de dializar, pero es individual y reactiva. Según la presencia y grado e interrelación de ambos fenómenos, se determinará su capacidad funcional inicial y sucesiva, a corto y a largo plazo.

3.2.-OBJETIVOS GENERALES DE LA TESIS

El objetivo fundamental de esta tesis es definir, mediante estudios prospectivos a largo plazo, realizados todos con la misma metodología de evaluación de la función peritoneal, el comportamiento del peritoneo como membrana de diálisis ante la exposición repetida a soluciones convencionales (bioincompatibles). Esto nos permitirá disponer de referencias reales y evaluar los verdaderos beneficios de líquido de diálisis más modernos y supuestamente más biocompatibles. Para ello y a modo de esquema intentaremos responder a las siguientes preguntas (respuestas en el mismo orden que los capítulos):

1.-¿Es posible utilizar la membrana peritoneal de manera indefinida?
¿Qué cambios ocurren con el tiempo en DP? ¿Cuál son los principales factores que determinan estos cambios?

2.- ¿Existen diferencias en el transporte peritoneal desde el inicio de la misma?.¿A que son debidas estas diferencias?

3.-¿Influyen el tipo de transporte peritoneal basal en el pronostico de la membrana y del paciente?.

4.- ¿Son el alto transportador (AT) y el fallo de UF basal condiciones irreversibles?¿Qué ocurre tras los primeros contactos de la membrana peritoneal y los líquidos de diálisis?

5.- ¿Es diferente la influencia de factores como las peritonitis o el abuso de glucosa según el tipo de transporte inicial o el momento del tratamiento en el que aparezcan? ¿Se puede prevenir el desarrollo de AT adquirido con la utilización de la icodextrina y la DPA?

6.- ¿Como influye el uso de icodextrina desde el inicio de la DP en la evolución del transporte peritoneal?

7.-¿Qué aporta el estudio cinético con glucosa hipertónica a la interpretación de los fallos de UF? ¿Permite discriminar entre tipos de fallo de UF? ¿Este tipo de estudio cinético permite pronosticar el riesgo de fallo de UF?

4.- PACIENTES Y MÉTODOS

La totalidad de los pacientes incluidos y la metodología utilizada se describe en cada uno de los capítulos de resultados. Conviene, no obstante en este apartado describir detalladamente la metodología de la realización de las cinéticas, el cálculo de coeficiente de transferencia de masas (MTC) de pequeños solutos y el cálculo de la UF ya que es la base de estos estudios y similar en todos los trabajos (excepto en el capítulo 7).

4.1.-Función difusiva

Se ha descrito diferentes métodos simplificados para evaluar la función difusiva peritoneal. Los más utilizados han sido el test de equilibrio peritoneal (PET) (15) o el coeficiente de transferencia de masas simplificado por el método de Garred (16). Estas medidas pueden ser útiles para la práctica clínica diaria pero tiene una escasa capacidad de discriminación entre transporte convectivo y difusivo o escalas limitadas que no permiten un adecuado análisis de tipos de transporte extremos.

La medida del coeficiente de transferencia de masas mediante el modelo matemático complejo es el método que se considera ideal para medir exclusivamente el transporte difusivo peritoneal (17). En nuestra unidad hemos utilizado el modelo matemático complejo para el cálculo de los MTCs desde 1981. Durante la década de los 80 el estudio se realizaba en la segunda semana de tratamiento con DP. Después, la utilidad de los estudios precoces fue cuestionada, y a partir de 1990 la cinética basal se realizaba entre la 4ª-6ª semana. Hasta 1990 las cinéticas se hacían con glucosa al 1.36 y a partir de 1990 con glucosa al 2.27%, no obstante, según el estudio un estudio realizado por nuestro grupo (18) existe una alta correlación entre los MTCcr obtenidos con ambas concentraciones de glucosa, además en la mayoría de los pacientes todas sus cinéticas se realizaron con la misma concentración de glucosa con la que se realizó el estudio basal.

Los estudios cinéticos se han realizado siempre en condiciones de absoluta normalidad clínica y bioquímica (sin leucocitos ni sangre en el líquido) si había ocurrido una peritonitis se esperaba al menos 1 mes desde la normalización del líquido. El estudio de cinética peritoneal consistió en un intercambio de 4 horas recogiendo seis muestras del efluente peritoneal (en

los minutos 0, 30, 60, 120, 180 y 240) y una de sangre. Durante el estudio los pacientes permanecían en ayunas y no se les administraba medicación con excepción de bajas dosis de insulina subcutánea, si era necesario.

Modelo matemático cálculo del coeficiente de transferencia de masas

La cinética de los solutos puede describirse con un modelo un pool con un volumen constante para el paciente y un pool con un volumen variable en el dializado como sigue:

$$\text{Transferencia de masa} = d(VD \cdot CD)/dt = MTC (CB-CD) + Tr \cdot Qu \cdot CS \quad (1)$$

Siendo V = volumen de dializado o volumen de distribución para la sangre; C = concentración; D = dializado; B = sangre; t = tiempo; MTC = coeficiente de transferencia de masa; $Tr = \exp(-0,0609 \times PM^{1/3})$ = coeficiente de permeabilidad (1 para urea y creatinina) y Qu= tasa de ultrafiltración (dVD/dt).

El balance de masa total es:

$$VD \cdot CD + VB \cdot CB = Gt - KrCBt + CB_0VB + CD_0VD_0 \quad (2)$$

Siendo G = tasa de generación; Kr = función renal residual; 0 = valores iniciales y VB = 4/7 del peso corporal.

La resolución de la ecuación 2 para VB suponiendo una variación constante y pequeña en el CB con sustitución en la ecuación 1 da:

$$dCD/dt = 1/VD[\alpha_1\alpha_2 + \alpha_1Gt - [MTC + Qu + \alpha_1VD]CD] \quad (3)$$

$$\alpha_1 = MTC + QuTr/VB + Krt \quad (4)$$

$$\alpha_2 = CB_0Vb + CD_0VD_0 \quad (5)$$

Como VD y Qu están en función del tiempo, un método de solución es la aproximación del diferencial mediante técnicas numéricas de diferencia finita. Esto conduce a:

$$CD_{(\alpha+1)} = \Delta t / VD_n [\alpha_1 \alpha_2 + \alpha_1 GT_n - (MTC + Qu + \alpha_1 VD_n) CD_n] + CD_n \quad (6)$$

siendo $CD_1 = CD_0$ (condición inicial) y Δt = incremento del tiempo.

La ecuación 6 está ajustada a un perfil de concentración en el sentido de mínimos cuadrados, donde el error lo da la S:

$$S = \sum_{i=1}^n (CD_i^1 - CD_i)^2 \quad (\text{valor } i^\circ \text{ calculado} - \text{valor del dato } i^\circ).$$

El mejor ajuste para los datos se obtiene para

$$dS/dX = 0$$

Donde S es MTC en este caso.

La integración de las ecuaciones diferenciales y la determinación del MTC se realizaron mediante el método de la minimización del error cuadrático del cuarto orden de Runge y Kutta, con adaptación del intervalo de integración (subrutina DEF de la biblioteca PL-MAT de IBM). La minimización se realizó mediante el método de Powell (subrutina FMND de la misma biblioteca). El intervalo de integración fue de 1 minuto. El número de iteraciones para alcanzar el mínimo fue de cuatro.

4.2.-Función convectiva

Cálculo de la ultrafiltración

La capacidad de ultrafiltración peritoneal fue medida en mililitros (ml) se calculó midiendo el balance negativo neto de líquido bajo una pauta de diálisis rígida: tres intercambios de 2 litros con solución glucosada al 1,5% y un

intercambio de 2 litros con solución glucosada al 4,25% en el mismo día. Luego se obtuvieron valores mensuales que reflejaban la UF diaria normalizada promedio. Para los pacientes que no usaron una pauta de intercambio tan rígida, se realizó un cálculo adecuado usando las cifras reales en condiciones equivalentes en tiempos de permanencia y contenido de glucosa en el líquido de diálisis. Finalmente, se calculó la capacidad de UF para cada período anual, promediando las determinaciones promediadas de 12 meses.

Desde el año 2000 y fundamentalmente en los dos últimos capítulos de esta tesis además se ha realizado una medida estandarizada de la UF mediante la realización de una cinética con 2 litros de glucosa hiperosmoslar (3.86-4.25%) durante 4 horas, de acuerdo con las recomendaciones de la Sociedad Internacional de Diálisis Peritoneal (13).

5.- RESULTADOS

5.1.- CAPÍTULO 1

Longevidad funcional del peritoneo humano: ¿Durante cuánto tiempo es posible la diálisis peritoneal?. Resultados de un estudio prospectivo a medio y largo plazo

Rafael Selgas, María-José Fernández Reyes, Eduardo Bosque, María-Auxiliadora Bajo, Francisco Borrego, Carlos Jiménez, Gloria del Peso, y Fernando de Álvaro.

Servicio de Nefrología del Hospital Universitario La Paz.

Publicado en Am J Kidney Dis 23(1):64-73,1994.

Índice de impacto: 5.1

PRINCIPALES HALLAZGOS DEL CAPITULO 1

Este estudio se realiza sobre 56 pacientes que inician DP entre 1980 y 1988 que tienen al menos 3 años de seguimiento prospectivo. Todos los pacientes tienen un estudio cinético peritoneal un cálculo de UF de manera basal y repetido anualmente hasta fin de seguimiento. Los principales hallazgos de este capítulo son:

1.- La diálisis peritoneal se puede mantener a medio-largo plazo en un alto porcentaje de pacientes, sólo 5 de 56 pacientes con más de tres años de tratamiento tienen que ser transferidos a hemodiálisis por fallo de membrana.

2.- Encontramos una escasa correlación entre los valores basales y los obtenidos posteriormente para el mismo paciente. Los valores obtenidos después de 1 año en la DP parecieron más estables y, por tanto, más representativos del futuro de la membrana peritoneal.

3.- A partir del quinto año en DP se observa una disminución del índice MTC_{urea}/MTC_{cr} a expensas de un aumento de los niveles de MTC_{cr} y una disminución en la UF, lo que indica un aumento de la permeabilidad peritoneal con la consiguiente pérdida de capacidad de UF. Existiendo una alta correlación entre MTC_{cr} y la UF ($r=-0.48$).

4.-La aparición del AT adquirido con el consiguiente fallo de UF no es un fenómeno universal. La capacidad de UF se correlaciona con el tiempo en diálisis sólo en el grupo de pacientes con alta tasa de peritonitis acumulada pero no en aquellos pacientes con pocos días de peritonitis acumulada.

En conclusión y como contestación a la primera pregunta planteada en los objetivos: este es uno de los primeros trabajos que demuestra que es posible la DP a largo plazo con mínimos cambios en la función peritoneal. Que los cambios que ocurren con el tiempo aparecen a partir del 4-5^a año y se manifiestan fundamentalmente por un aumento de permeabilidad a pequeños solutos con la consiguiente pérdida de UF en pacientes con alta incidencia de peritonitis. A este cambio le podríamos llamar alto transportador o fallo de UF adquirido.

Functional Longevity of the Human Peritoneum: How Long Is Continuous Peritoneal Dialysis Possible? Results of a Prospective Medium Long-term Study

Rafael Selgas, MD, PhD, Maria-Jose Fernandez-Reyes, MD, Eduardo Bosque, MD, Maria-Auxiliadora Bajo, MD, Francisco Borrego, MD, Carlos Jimenez, MD, Gloria Del Peso, MD, and Fernando De Alvaro, MD, PhD

● Long-term peritoneal dialysis requires the maintenance of the transport function of the peritoneal membrane, and appropriate studies of possible changes are necessary. The quantification of peritoneal mass transfer coefficients (MTCs) has been judged to be the ideal method for the evaluation of peritoneal diffusion. The aim of the present study was to show the results of the prospective evaluations in long-term continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. We have studied the clinical incidents and peritoneal function of 56 patients who started continuous ambulatory peritoneal dialysis between 1980 and 1988, and have completed at least 3 years of follow-up. Ultrafiltration capacity was calculated with a standardized formula. All patients were studied for peritoneal diffusion of urea and creatinine at least once a year. The evaluation consisted of a kinetic study done by means of a peritoneal equilibration curve for urea and creatinine, applying a bicompartimental mathematical model to calculate the MTCs. The sequential mean values for urea-MTC did not show significant changes over the observation period (20.7 ± 5.9 mL/min for the first year v 19.8 ± 6 mL/min for the fifth year). Creatinine-MTC values showed a significant increase over this period in the paired data analysis. The decrease of the urea-MTC to creatinine-MTC ratio may be an early and appropriate index for measuring these changes when the individual values are in the normal range. On the other hand, peritoneal ultrafiltration capacity significantly decreased over this period ($1,800 \pm 530$ mL/d v $1,400 \pm 600$ mL/d, $P < 0.01$). The high rate of accumulated days of peritoneal inflammation was related to these significant changes, and thus may be proposed to be a good prognostic index of long-term peritoneal survival. These long-term functional changes might be related to the effect of injuries on the preservation of the normal peritoneal structure. We conclude that after 5 to 11 years, the human peritoneum shows functional stability (diffusion and water transport) in patients with low rates of peritoneal inflammation. With a few exceptions, represented by patients with a high rate of peritoneal inflammation, long-term peritoneal dialysis accomplished its newly entrusted task.

© 1994 by the National Kidney Foundation, Inc.

INDEX WORDS: Peritoneal dialysis; continuous ambulatory peritoneal dialysis; peritoneal diffusion; peritoneal ultrafiltration capacity; peritoneal mass transfer coefficient; peritoneal inflammation.

LONG-TERM peritoneal dialysis requires the maintenance of the transport function of the peritoneal membrane, and appropriate studies of possible changes are necessary. The available data¹⁻³ suggest the functional stability of the peritoneal membrane, although this finding is not universal.⁴ Patients who suffer conspicuous functional changes as well as those who are maintained on long-term continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) require greatest attention. Several methods have been introduced to evaluate peritoneal function: the peritoneal equilibration test,⁵ the mass transfer coefficient (MTC) calculated by the Garred simplified formula,⁶ and the classical peritoneal clearance test.⁷

A recent report has demonstrated the inaccuracy of MTCs quantified by Garred's formula,⁸ particularly when there are high permeability situations. The quantification of peritoneal MTCs by complex mathematical modeling techniques has been judged to be the ideal method for the evaluation of peritoneal diffusion,^{1-3,9-14} but the complexity of its quantification has prevented a more generalized use. For the last 10 years, we have evaluated the diffusive peritoneal capacity in all our CAPD patients using this methodology. The peritoneal ultrafiltration (UF) capacity, representing the water transport of each patient, also has been recorded.

The aim of this report is to show the results of the prospective evaluations in those patients maintained on CAPD for at least 3 years.

METHODS

Patients

We studied the clinical incidents and peritoneal function of 56 patients who started CAPD between 1980 and 1988, and completed at least 3 years of follow-up. Patients who

From the Servicio de Nefrología, Hospital La Paz, Madrid, Spain.

Received January 22, 1993; accepted in revised form August 31, 1993.

Address reprint requests to Rafael Selgas, MD, PhD, Servicio de Nefrología, Hospital La Paz, Castellana 261, 28046-Madrid, Spain.

© 1994 by the National Kidney Foundation, Inc.

0272-6386/94/2301-0010\$3.00/0

stayed on CAPD for less than 3 years were excluded because these data already have been published.^{1,3} The number of patients included in each annual period was 56 for the first 3 years and 44, 26, 13, 9, 7, 5, 3, and 1 for the following 8 years, respectively. The average length of follow-up was 5 years, and the total observation time was 276 patient-years. The average age of the patients starting CAPD was 48 ± 15 years (range, 16 to 73 years). Fifty-nine percent of the patients were females and 41% were males. Weight ranged from 42 to 98 kg (62 ± 10 kg) and height ranged from 140 to 179 cm (161 ± 8 cm). No pre-existing peritoneal damage was present in any patient. Peritoneal dialysate containing lactate was always used.

Renal failure was due to tubulointerstitial nephropathy in 18 patients, type I diabetes in seven, type II diabetes in six, chronic glomerulonephritis in eight, nephrosclerosis in six, polycystic kidney disease in four, unknown causes in four, and systemic, hereditary, and other causes in one each. Patients with type I diabetes were studied as an independent group since there is evidence that peritoneal peculiarities exist.¹⁵ This latter group did not differ from the other patients in demographic characteristics, with the exception of a lower average age (33 v 50 years).

Peritonitis was recorded as both the number of episodes and the number of days of active peritoneal effluent inflammation (white blood cell count $> 100/\text{mL}$), which we have termed the "accumulated peritoneal inflammatory days" (APIDs). Patients were divided into two groups on the basis of a low (< 11 days) and high (> 10 days) APID to evaluate the effects of accumulated peritonitis. Changes in peritoneal function were assessed with respect to the number of peritoneal incidents in the former year.

A peritoneal resting period of 4 weeks was necessary in seven patients due to low UF and a significant increase in peritoneal diffusion. Recovery of UF capacity with a simultaneous decrease in creatinine MTC was observed at the end of this period.¹⁶

Studies of Peritoneal Function

Studies were performed under normal conditions in terms of blood chemistry, and the absence of protein and leukocytes in the peritoneal effluent. Otherwise, the procedure was delayed for a minimum of 4 weeks (ie, after episodes of peritonitis).

Convective function. Actual daily UF capacity was calculated by measuring the net negative balance of fluid under a rigid dialysis schedule: three 2-L exchanges with 1.5% dextrose and one 2-L exchange with 4.25% dextrose in the same day. Monthly values reflecting the average standardized daily UF were then obtained. For patients not using such a rigid exchange schedule, an appropriate calculation using the real figures under equivalent conditions on dwell times and dextrose content of dialysate was performed. Finally, the UF capacity for each annual period was calculated, averaging the 12 monthly averaged determinations.

Diffusive function. All patients were studied for peritoneal diffusion of urea and creatinine at least once a year.¹¹⁻¹⁴ Because we started calculating the mathematical model in 1981, only 43 patients were studied in basal conditions, that is, during their first 2 weeks on CAPD. Until the third year of follow-up, at least three observations were available for each patient. The number of tests performed for the following 8 years was 32, 18, 10, 7, 4, 4, 1, and 1, respectively.

The evaluation consisted of a kinetic study done by means of a peritoneal equilibration curve for urea and creatinine with dextrose 1.5% peritoneal fluid and taking effluent samples every 30 or 60 minutes. The data were completed with residual renal clearance and 24-hour solute generations. A bicompartamental mathematical model was applied (Appendix).⁹⁻¹⁴ The MTC value was expressed as milliliters per minute.

Urea-MTC to creatinine-MTC ratio. We have defined the urea-MTC to creatinine-MTC ratio as an index of the proportionality between the transports of two molecules with different molecular weights.

Statistical Analysis

Each patient has been considered as his or her own control. A paired Student's *t*-test was used to compare the annual data. These results are shown in Tables 1, 2, and 3. The results not included in these tables (ie, after the seventh year) correspond to seven patients with the longest observation period and may be seen in Figs 1 through 5.

The sequential averaged data for the overall period and the whole series (from baseline to seventh year) were compared by mean of an ANOVA-1 test. These results are displayed in Figs 1 through 5.

To compare the different groups of patients, Student's test for unpaired data was performed. Finally, a regression analysis was done to establish the relationship between MTCs or UF and other parameters of the study. $P < 0.05$ was considered statistically significant. However, to show those mean values of marginal statistical significance, we also have indicated in the tables those probability values less than 0.1.

RESULTS

Five patients were transferred to hemodialysis due to membrane failure, which is defined as a degree of UF (four cases) or diffusion (one case) insufficient to maintain an adequate clinical condition. In all these cases the peritoneal functional change appeared after severe peritonitis or several bouts of peritonitis concentrated in short periods of time. The data of these patients have been included in the analysis.

The sequential mean values for urea-MTC are shown in Fig 1. The ANOVA test did not show significant changes over the observation period (20.7 ± 5.9 mL/min for the first year v 19.8 ± 6 mL/min for the fifth year). The paired data analysis confirmed these features because no significant differences appeared. Likewise, the ANOVA test for creatinine-MTC values did not show significant differences over the same period (9.3 ± 3.4 mL/min for the first year v 10.9 ± 3.1 mL/min for the fifth year) (Fig 2). However, the paired data study showed significant differences between values during the first 3 years and that obtained during the fifth, sixth, and seventh years,

Table 1. Results of the Paired Data Analysis for Creatinine-Mass Transfer Coefficient

	Year						
	1	2	3	4	5	6	7
Baseline	10.1 ± 6.2 9.5 ± 3.4 (41)	10.3 ± 6.4 9.4 ± 3.6 (39)	10.1 ± 6.1 10.7 ± 4.1 (38)	10.0 ± 6.0 10.8 ± 3.1 (23)	9.1 ± 5.2*** 12.9 ± 3.7 (12)	7.8 ± 3.0 11.1 ± 2.3 (5)	ISS
Year 1	XXX	9.4 ± 3.6 9.0 ± 3.7 (49)	9.4 ± 3.5** 10.6 ± 5.1 (48)	9.1 ± 3.5 10.4 ± 3.6 (30)	8.8 ± 2.8* 10.9 ± 4.4 (18)	8.2 ± 2.9* 10.4 ± 3.3 (10)	ISS
Year 2		XXX	8.8 ± 3.5** 10.5 ± 5.1 (47)	8.5 ± 4** 10.4 ± 3.5 (35)	8.1 ± 3** 10.7 ± 4.5 (17)	6.4 ± 2** 10.1 ± 3.3 (9)	6.6 ± 2.3** 10.8 ± 3.3 (6)
Year 3			XXX	10.2 ± 5.6 10.4 ± 3.5 (31)	8.6 ± 2.8** 10.8 ± 4.4 (18)	7.7 ± 3** 10.4 ± 3.2 (10)	8.1 ± 3.6 10.9 ± 3.1 (7)
Year 4				XXX	10.1 ± 3.3 10.9 ± 4.4 (18)	9.1 ± 3.5* 10.4 ± 3.3 (10)	9.0 ± 3 10.9 ± 3.1 (7)
Year 5					XXX	9.2 ± 3.7 10.4 ± 3.3 (10)	10.3 ± 3.5 10.9 ± 3.1 (7)
Year 6						XXX	10.5 ± 3.6 10.9 ± 3.1 (7)

NOTE. The numbers in parentheses indicate the number of observations for each paired analysis. Data are presented as mean ± SD. The data for paired analyses are displayed as follows: the upper data correspond to the year in the vertical column and the lower data correspond to the year in the horizontal row.

Abbreviation: ISS, insufficient sample size.

Statistical significance: *** $P < 0.01$, ** $P < 0.05$, and * $P < 0.1$.

the latter always being higher (Table 1). The most remarkable and homogeneous differences existed between the second-year values and the rest of the study. After the fourth year the values remained stable. Figure 3 shows the urea and creatinine MTC values for each patient with more than 6 years of follow-up.

On the other hand, peritoneal ultrafiltration capacity (Fig 4) significantly decreased over the 5-year period ($1,800 \pm 530$ mL/d v $1,400 \pm 600$ mL/d $P < 0.01$). The decrease is even higher when the baseline values are compared with those

in the eighth year ($1,050 \pm 500$ mL/d). Table 2 displays the statistically significant differences obtained by paired data analysis on UF capacity during the course of the study; no significant changes appeared until the fourth year, at which time a decrease was registered with respect to the initial values. Thereafter, UF continued to diminish and a significant decrease was also registered between the fifth and eighth years.

Figure 5 shows the mean values for the urea-MTC to creatinine-MTC ratio. There is a significant decrease during the period studied, the ratio

Table 2. Results of the Paired Data Analysis for Ultrafiltration Capacity (1/d)

	Year							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Baseline	1.8 ± 0.5 1.9 ± 0.5 (56)	1.8 ± 0.5 1.8 ± 0.6 (56)	1.8 ± 0.5 1.8 ± 0.6 (56)	1.8 ± 0.5 1.7 ± 0.7 (44)	1.8 ± 0.6 1.6 ± 0.6 (26)	1.9 ± 0.5** 1.4 ± 0.5 (13)	2.0 ± 0.4*** 1.2 ± 0.4 (9)	2.0 ± 0.5*** 1.0 ± 0.6 (7)
Year 1	XXX	1.9 ± 0.5 1.9 ± 0.6 (56)	1.9 ± 0.5 1.8 ± 0.6 (56)	1.9 ± 0.4** 1.7 ± 0.7 (44)	1.9 ± 0.5** 1.6 ± 0.6 (26)	1.9 ± 0.3** 1.4 ± 0.5 (13)	2.0 ± 0.3** 1.2 ± 0.5 (9)	2.0 ± 0.3** 1.0 ± 0.6 (7)
Year 2		XXX	1.9 ± 0.6 1.8 ± 0.6 (56)	1.9 ± 0.5** 1.7 ± 0.7 (44)	2.0 ± 0.6** 1.6 ± 0.6 (26)	2.1 ± 0.4** 1.4 ± 0.5 (13)	2.1 ± 0.5** 1.2 ± 0.6 (9)	2.0 ± 0.3** 1.0 ± 0.6 (7)
Year 3			XXX	1.9 ± 0.6** 1.6 ± 0.7 (44)	2.0 ± 0.6** 1.6 ± 0.6 (26)	2.0 ± 0.4** 1.4 ± 0.5 (13)	2.1 ± 0.4** 1.2 ± 0.6 (9)	2.0 ± 0.4** 1.0 ± 0.6 (7)
Year 4				XXX	1.9 ± 0.6** 1.6 ± 0.6 (26)	1.9 ± 0.4** 1.4 ± 0.5 (13)	1.9 ± 0.5** 1.2 ± 0.6 (9)	1.9 ± 0.4** 1.1 ± 0.6 (7)
Year 5					XXX	1.7 ± 0.4** 1.4 ± 0.5 (13)	1.7 ± 0.4** 1.2 ± 0.6 (9)	1.7 ± 0.5** 1.0 ± 0.6 (7)

See Table 1 note for explanation of data.

Statistical significance: *** $P < 0.01$, ** $P < 0.05$.

Table 3. Results of the Paired Data Analysis for the Urea-Mass Transfer Coefficient to Creatinine-Mass Transfer Coefficient Ratio

	Year						
	1	2	3	4	5	6	7
Baseline	2.7 ± 1.1** 2.3 ± 0.7 (41)	2.7 ± 1.1** 2.3 ± 0.7 (39) 2.4 ± 0.9	2.6 ± 1.1** 2.0 ± 0.7 (38) 2.4 ± 0.9*	2.6 ± 1.1** 1.9 ± 0.5 (23) 2.4 ± 0.8*	2.9 ± 1.3** 1.8 ± 0.3 (12) 2.5 ± 1**	2.7 ± 0.9 1.8 ± 0.4 (5) 2.4 ± 1.3	ISS 2.6 ± 1.6 1.9 ± 0.6 (7)
Year 1	XXX	2.4 ± 0.9 (49)	2.2 ± 0.8 (48) 2.5 ± 0.9**	2 ± 0.6 (18) 2.5 ± 0.9**	1.9 ± 0.3 (18) 2.5 ± 1**	1.9 ± 0.4 (10) 2.9 ± 1.2**	3 ± 1.1 2 ± 0.7 (6)
Year 2		XXX	2.1 ± 0.7 (47)	2.0 ± 0.6 (31) 2.2 ± 0.7**	1.9 ± 0.3 (17) 2.3 ± 0.6**	1.9 ± 0.4 (9) 2.6 ± 0.8**	2.4 ± 0.6** 1.9 ± 0.6 (7)
Year 3			XXX	2.0 ± 0.6 (31)	1.9 ± 0.3 (18) 2 ± 0.5	1.9 ± 0.4 (10) 2.2 ± 0.6	2.1 ± 0.4 1.9 ± 0.6 (7)
Year 4				XXX	1.9 ± 0.3 (18)	1.9 ± 0.4 (10) 2 ± 0.4	2.1 ± 0.3 1.9 ± 0.6 (7)
Year 5					XXX	1.9 ± 0.4 (10)	2 ± 0.4 1.9 ± 0.6 (7)
Year 6						XXX	2 ± 0.4 1.9 ± 0.6 (7)

See Table 1 note for explanation of data.

Statistical significance: *** $P < 0.01$, ** $P < 0.05$, * $P < 0.1$.

Abbreviation: ISS, insufficient sample size.

being remarkably lower for the fifth and following years when compared with the baseline values (2.5 ± 0.8 v 1.75 ± 0.4 , $P < 0.01$). Paired data analysis confirmed these results (Table 3). Significant differences between paired values of the MTCs ratio appeared during the first year on CAPD. During the first 5 years there was a continuous decrease in the MTC ratio. Thereafter, the value stabilized.

Regression Analysis

The linear correlation analyses for MTCs, MTC ratio, and UF are shown in Table 4. There was an inverse correlation between the creatinine-MTC and UF values, which disappeared when only values of creatinine-MTC higher than 12 mL/min were considered (from $r = -0.48$, $P < 0.05$ to $r = -0.06$, $P = \text{NS}$). A direct relationship between UF and the MTC ratio also was

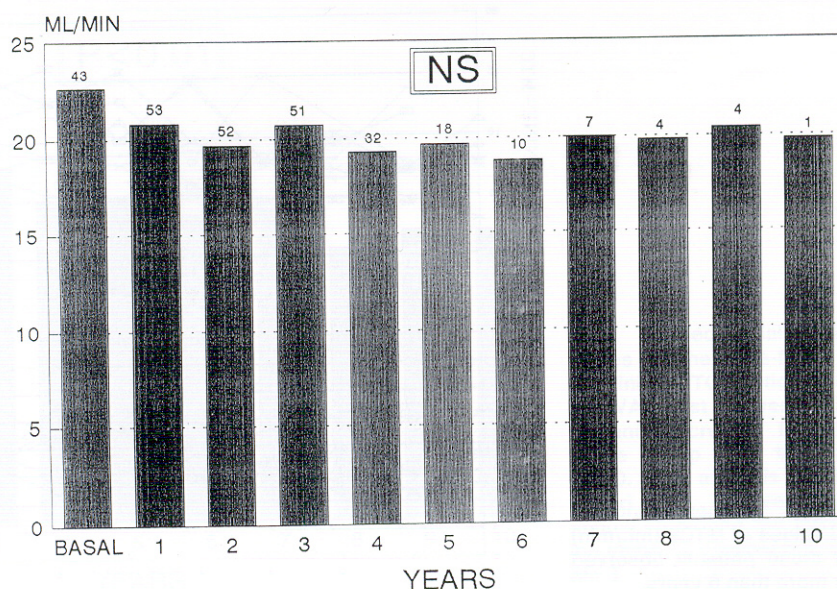


Fig 1. Sequential mean values of urea-MTCs. The ANOVA-1 test did not show statistically significant differences for the whole group over the studied period.

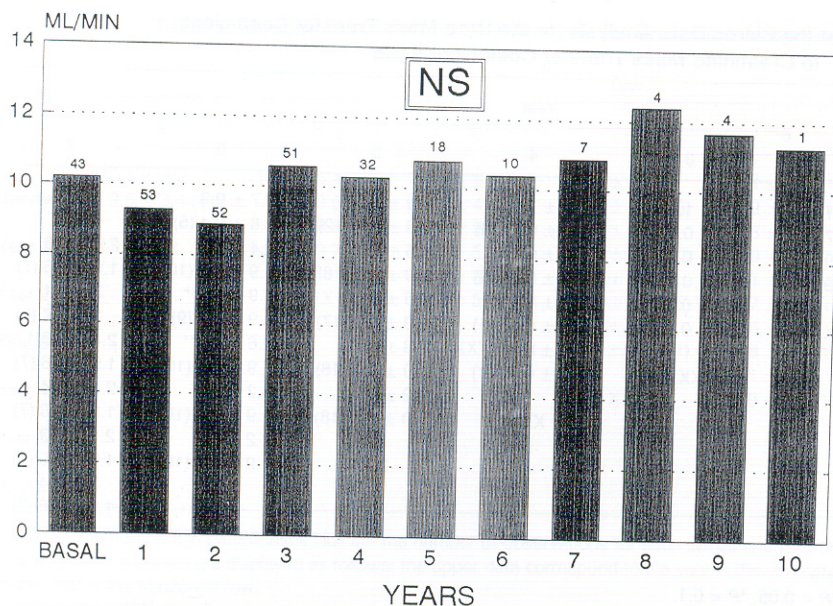


Fig 2. Sequential mean values of creatinine-MTC. The ANOVA-1 test did not show statistically significant differences for the whole group over the studied period. The analysis of the paired data, between each annual study and the following years, is displayed in Table 1.

found. The correlation between the MTC ratio and urea-MTC did not reach statistical significance, but there was a significant relationship between creatinine-MTC and the MTC ratio, both linear ($r = 0.59$) and polynomial ($r = -0.76$).

We found a poor correlation between baseline values and those subsequently obtained for the same patient. The values obtained after 1 year on CAPD appeared more stable and thus more representative.

There was no correlation between MTC values and the patient's body surface area or height for

either the global data or the baseline values. The MTC ratio, however, was significantly correlated with the patient's height in the baseline study ($r = 0.55$, $n = 43$, $P < 0.05$). Correction of UF capacity according to body surface did not alter these correlations.

Peritonitis effect. Table 5 shows the linear correlation coefficients between the MTCs, UF, and MTC ratio and the years on CAPD in the two groups of patients defined by APID. The group with a lower incidence did not show a significant correlation between the time on CAPD

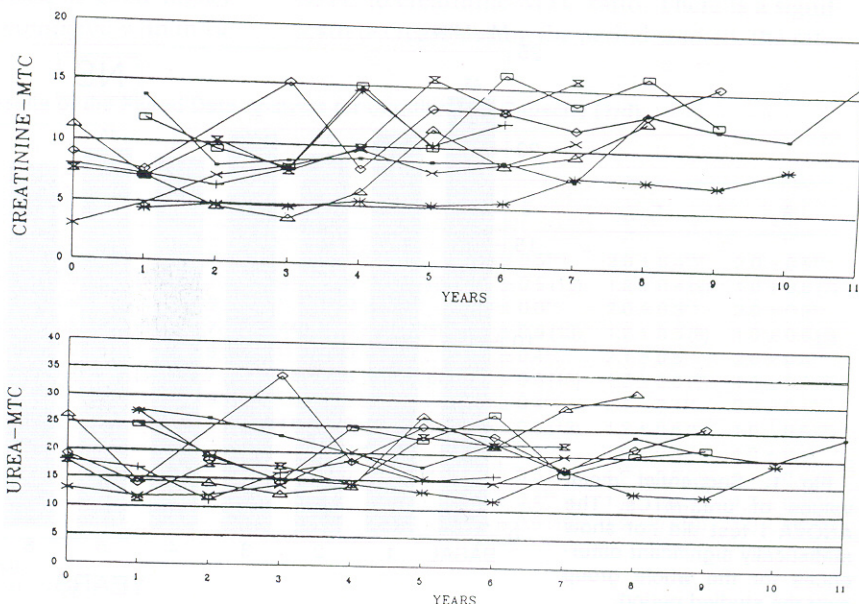


Fig 3. Sequential individual values of MTCs (mL/min) for those patients observed for more than 6 years.

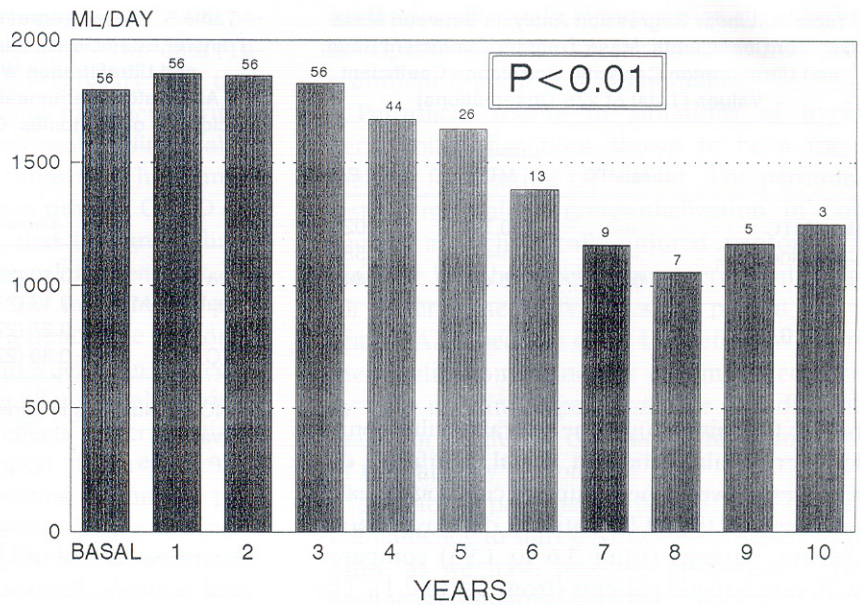


Fig 4. Sequential mean values of UF capacity. The ANOVA-1 test showed a significant decrease for the whole group over time on CAPD. The analysis of the paired data, between each annual study and the following years, is displayed in Table 2.

and UF capacity. The group with a higher incidence, however, showed a significant inverse correlation between these two parameters.

Creatinine-MTC was not related to time on CAPD in either group, but there was a tendency for the creatinine-MTC to increase in the higher incidence group, while no variation in the lower incidence group was observed. The value of the linear correlation coefficient between the MTC ratio and UF was lower in the higher incidence group than in the lower incidence group ($r = 0.33$

and $r = 0.47$, respectively). The correlation between creatinine-MTC and UF was similar for both groups ($r = 0.49$ and $r = 0.48$, respectively).

Peculiarities of Diabetic Patients

Mean basal values for type I diabetic and non-diabetic patients (type II included) are displayed in Table 6. The differences between the two groups did not reach statistical significance, probably due to the small number of diabetic patients, but the values of the MTC ratio were

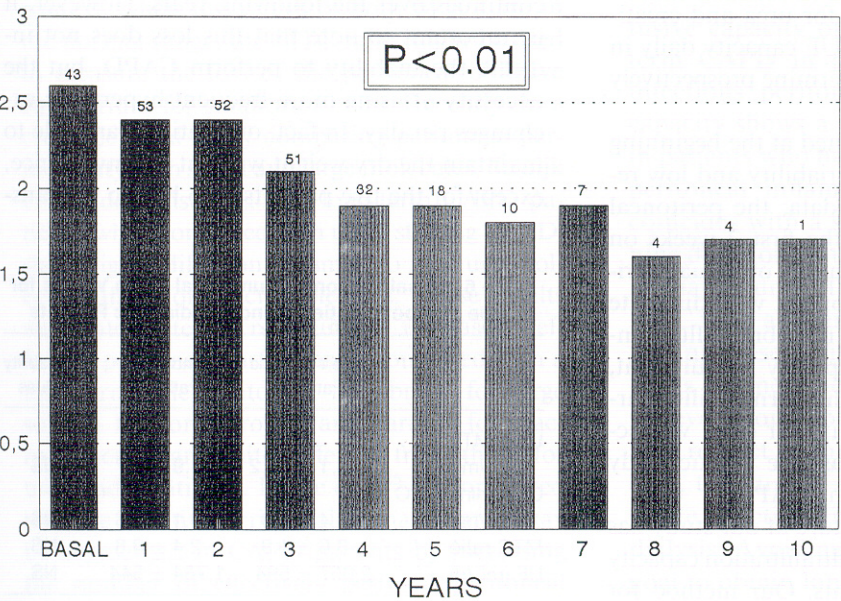


Fig 5. Sequential mean values of the urea-MTC to creatinine-MTC ratio. The ANOVA-1 test showed a significant decrease for the whole group over time on CAPD. The analysis of the paired data, between each annual study and the following years, is displayed in Table 3.

Table 4. Linear Regression Analysis Between Mass Transfer Coefficients, Mass Transfer Coefficient Ratio, and Ultrafiltration Capacity: Correlation Coefficient Values (Total of 276 Observations)

	Urea-MTC	Creatinine-MTC	MTC Ratio
Urea-MTC	—	0.71*	0.028
Creatinine-MTC	—	—	-0.58*
UF	-0.20*	-0.48*	0.44*

* $P < 0.05$.

higher for this group. The overall evaluation of long-term values did not reveal significant differences between the groups, except for a greater tendency of the MTC ratio to decrease among diabetic patients (from 3.6 to 1.95) compared with nondiabetic patients (from 2.4 to 2.1). The effect of peritonitis on diabetic patients was quite difficult to assess because only two were included in the higher incidence group. For these two patients the UF decrease had an earlier onset and appeared more rapidly than in the nondiabetic patients.

DISCUSSION

Long-term maintenance of CAPD entails a challenge to the peritoneal membrane. Dialysis may affect different peritoneal cells, particularly mesothelial cells, modifying their characteristics.¹⁷ During the last 10 years, we have determined annually the MTCs for urea and creatinine. We also recorded the UF capacity daily in all our CAPD patients to determine prospectively the peritoneal function.

The MTC studies performed at the beginning of CAPD showed a large variability and low reliability. According to our data, the peritoneal kinetic study done during the first 2 weeks on CAPD gave poor representation of actual peritoneal function. The first contact with dialysate probably confers a special membrane-fluid interaction with variable capillary recruitment, which induces changes in the permeability/surface area disposal.¹⁸ Based in our data, we recommend performing the baseline kinetic study at least 1 month after starting CAPD.

The most remarkable feature of our study has been the progressive loss of ultrafiltration capacity on long-term CAPD patients. Our method for

Table 5. Linear Regression Analysis Between Mass Transfer Coefficients, Mass Transfer Coefficient Ratio, and Ultrafiltration With Years on Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis, According to the Incidence of Peritonitis: Correlation Coefficient Values

	Overall	Incidence	
		Low	High
Urea-MTC	-0.10 (276)	-0.19 (193)*	0.01 (82)
Creatinine-MTC	0.13 (276)*	-0.02 (193)	0.20 (82)
UF	-0.27 (276)*	-0.11 (193)	-0.36 (82)*
MTC ratio	-0.30 (276)*	-0.24 (193)*	-0.36 (82)*

NOTE. Numbers in parentheses indicate number of observations.

* $P < 0.05$.

the measurement of UF capacity may be considered accurate because it reflects the average of many measurements per year. The peritoneal ultrafiltration rate is the result of several forces (UF coefficient, glucose osmotic reflecting coefficient, glucose MTC, and peritoneal lymph flow).¹⁹⁻²² It has been demonstrated that creatinine and glucose MTCs maintain a significant direct relationship,²³ reflecting that both transports, although in inverse sense, are closely related. As a consequence, UF capacity also is related to the peritoneal diffusion capacity of creatinine.²³ We have not found any significant change in UF during the first 4 years on CAPD; however, a significant loss unfortunately appears after this date and continues over the following years. However, it is important to note that this loss does not indicate the inability to perform CAPD, but the necessity of using more frequent hypertonic exchanges per day. In fact, our patients are able to maintain the dry weight without inconvenience, except for the five patients who had to be trans-

Table 6. Basal Peritoneal Functional Mean Values for Type I Diabetic Patients and Nondiabetic Patients

	Type I Diabetic Patients	Nondiabetic Patients	Probability Values
Urea-MTC (mL/min)	26.1 ± 11.2	21.9 ± 6.7	NS
Creatinine-MTC (mL/min)	10.4 ± 8.9	10.1 ± 5.6	NS
MTC ratio	3.6 ± 1.9	2.4 ± 0.8	NS
UF (mL/d)	2,057 ± 594	1,764 ± 544	NS

ferred to hemodialysis. Why do some CAPD patients lose UF capacity over time? Our data (Table 5) show a decline of UF capacity over time on CAPD only in the group of patients with a high incidence of peritoneal inflammation (APID) (right column, Table 5). The demonstrated relationship between time on CAPD and creatinine-MTC suggests that this group has a tendency to increase peritoneal permeability. The group of patients with a low incidence of peritonitis did not show such a trend. The peritoneal UF loss might be related to a defect in the recovery of the mesothelial layer after several injuries.¹⁷ Data showing the direct effects of peritonitis on the mesothelial cells support this hypothesis.²⁴ The relevance of the individual response to peritoneal infection is emphasized by the finding in five patients who had to be transferred to hemodialysis. No consistent circumstance or etiology could be found to explain their special behavior.⁴

The increment of creatinine-MTC over time on CAPD, without a simultaneous increment of urea-MTC, may reflect structural changes in the peritoneal components involved. Since the larger the molecule, the greater the dependence on intrinsic membrane permeability, the smaller the molecule, the less the dependence on permeability. For small molecules, transport across the peritoneum depends fundamentally on the available area; thus, increments in permeability affect small molecules less than large molecules. In this context, when the values of both MTCs are in the normal range, the MTC ratio might be used to measure the loss of the peritoneal diffusive equilibrium for small molecules. Recently, in a cross-sectional study comparing peritoneal permeability with small and large molecules, Struijk et al¹⁸ demonstrated that long-term CAPD patients, when compared with those starting CAPD, show higher diffusion for small to medium molecules than for macromolecules. These results were interpreted as reflecting an increase in effective peritoneal surface area, combined with a less permeable peritoneal membrane for large solutes. Peritoneal routes and barriers for macromolecules are quite different from those for urea and creatinine. Rippe et al²⁵ demonstrated that the effective peritoneal exchange area may be augmented in CAPD patients by increasing the number of effectively perfused peritoneal

capillaries. The only circumstance suggested to be capable of increasing peritoneal capillary recruitment is peritoneal inflammation.

Peritoneal resting in situations of hyperpermeability has been shown to be a useful method for treating UF deficit. The peritoneal resting may allow remesothelization in both acutely and chronically injured peritonei.^{16,17} Since we have been performing peritoneal resting for hyperpermeability states, no patient had to cease CAPD because of an UF deficit. When remesothelization cannot be accomplished, peritoneum remains hyperpermeable and does not maintain the glucose osmotic gradient, and a loss of UF capacity is produced.

In diabetic patients our current data confirm the tendency to start CAPD with a higher MTC ratio, as we have reported previously.¹⁵ This finding is compatible with the existence of a normal peritoneal surface area with lower relative permeability. Glycation of peritoneal capillary basement membrane is a possible explanation. This peculiar baseline functionalism tends to disappear during CAPD treatment. We do not have enough data to definitively analyze the long-term peritoneal response in diabetic patients who have suffered a high peritonitis rate. However, individual data suggest that diabetic peritoneum may be more susceptible to inflammatory injuries and changes in UF appear earlier.

The main conclusion from the present study is the absence of significant changes in the diffusive capacity of the peritoneum after long-term CAPD in patients with a low rate of infectious peritoneal injuries. Ultrafiltration capacity shows a decline after the fourth year in patients who have a large number of days of peritoneal inflammation. This phenomenon coincides with a significant increase in creatinine diffusion, without a simultaneous increase in that of urea. The urea-MTC to creatinine-MTC ratio appears to be a useful tool in interpreting these peritoneal changes. Diabetic patients did not show significant differences on the evolution of peritoneal transport capacities with respect to nondiabetic patients. In conclusion, the human peritoneum shows an appropriate functionalism for long-term peritoneal dialysis. Avoiding peritonitis seems to be the goal to obtain long-term stability.

APPENDIX

Solute kinetics can be described by a single pool constant volume model for the patient and by a variable volume dialysate pool as follows:

Mass transfer =

$$d(VDCD)/dt = MTC(CB - CD) + TrQuCB \quad (1)$$

where V = volume of dialysate or distribution volume for blood; C = concentration; D = dialysate; B = blood; t = time; MTC = mass transfer coefficient; Tr = $\exp(-0.0609 \times MW^{1/3})$ = transmittance coefficient (1 for urea and creatinine); and Qu = ultrafiltration rate (dVD/dt).

A total mass balance yields

$$VDCD + VBCB = Gt - KrCBt + CB_0VB + CD_0VD_0 \quad (2)$$

where G = generation rate; Kr = residual renal function; O = initial values; and VB = $\frac{4}{7}$ body weight.

Solving equation 2 for VB assuming constant and small variation in CB with substitution in equation 1 yields

$$dCD/dt = 1/VD[\alpha_1\alpha_2 + \alpha_1Gt - (MTC + Qu + \alpha_1VD)CD] \quad (3)$$

$$\alpha_1 = MTC + QuTr/VB + Krt \quad (4)$$

$$\alpha_2 = CB_0VB + CD_0VD_0 \quad (5)$$

Since VD and Qu are functions of time, a method of solution is approximation of the differential by finite difference numerical techniques. This results in

$$CD_{(n+1)} = It/VDn[\alpha_1\alpha_2 + \alpha_1Gt - (MTC + Qu + \alpha_1VDn)CDn] + CDn \quad (6)$$

where $CD_1 = CD_0$ (initial condition) and It = increment of time.

Equation 6 is fit to a concentration profile in the least-squares sense where the error is given by S:

$$S = \sum_{i=1}^j \epsilon(CD_i^j - CD_i)^2 \text{ (ith calculated value - ith data value).}$$

The best fit to the data is obtained for

$$dS/dX = 0$$

where X is MTC in this case.

Integration of the differential equations and determination of MTC was carried out by the minimization of the fourth-order quadratic error method of Runge and Kutta, with adaptation of the integration interval (subroutine DEF of the IBM PL-MAT Library). The minimization was carried out through the Powell method (subroutine FMND of the same library). The integration interval was 1 minute. The number of iterations for achieving the minimum was four.

ACKNOWLEDGMENT

The authors thank Baxter S. A. España; Dr J. Moran, Medical Director of Renal Division of Baxter, for reviewing the manuscript; and Dr Lourdes Anllo for editing and supervising the style of the manuscript.

REFERENCES

1. Selgas R, Carmona AR, Martinez ME: Peritoneal mass transfer coefficient in patients on long term CAPD. *Perit Dial Bull* 4:153-156, 1984
2. Krediet RT, Boeschoten EW, Zuyderhoudt FMJ: Peritoneal transport characteristics of water, low molecular weight solutes and proteins during long-term CAPD. *Perit Dial Bull* 6:61-65, 1986
3. Selgas R, Muñoz J, Cigarran S: Peritoneal functional parameters after five years on continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD): The effect of late peritonitis. *Perit Dial Bull* 9:329-332, 1989
4. Slingeneyer A, Canaud R, Mion C: Permanent loss of ultrafiltration capacity of the peritoneum. in long-term peritoneal dialysis: An epidemiological study. *Nephron* 33:133-138, 1983
5. Twardowski ZJ: PET—A simpler approach for determining prescriptions for adequate dialysis therapy, in Khanna R (ed): *Advances in Peritoneal Dialysis*, vol 6. Toronto, Canada, Peritoneal Dialysis Bulletin, 1990, pp 186-191
6. Garred LJ, Canaud B, Farrell PC: A simple kinetic model for assessing peritoneal mass transfer in chronic ambulatory peritoneal dialysis patients. *ASAIO J* 6:131-137, 1983
7. Rubin J, Arfania D, Nolph KD: Peritoneal clearances after 6-12 months on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *ASAIO Trans* 25:104-108, 1979
8. Teixeira F, Romero JR, Bajo MA, Selgas R: Calculo del coeficiente peritoneal de transferencia de masas por la formula simplificada de Garred. Su relacion con el modelo matematico complejo. *Nefrologia* 11:253-257, 1991
9. Spencer PC, Farrell PC: Solute and water transfer kinetics in CAPD, in Gokal R (ed): *Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis*. Edinburgh, UK, Churchill Livingstone, 1986, pp 38-55
10. Nolph KD, Ghods A, Brown P: Effects of nitroprusside on peritoneal mass transfer coefficients and microvascular physiology. *ASAIO Trans* 23:210-217, 1977
11. Randerson DH, Farrell PC: Kinetic modelling applied to continuous ambulatory peritoneal dialysis. 7th Australian Conference on Chemical Engineering, 1979, pp 36-40
12. Randerson DH, Farrell PC: Mass transfer properties of the human peritoneum. *ASAIO J* 3:140-146, 1980
13. Pyle W, Moncrief JW, Popovich RP: Peritoneal transport evaluation in CAPD, in Moncrief J, Popovich RP (eds): *CAPD Update*. New York, NY, Masson, 1981, pp 35-52
14. Rodriguez-Carmona A, Selgas R, Martinez ME, Orti F, Miguel JL, Salinas M, Riñon C, Sanchez Sicilia L: Characteristics of the peritoneal mass transfer of parathromone in patients under continuous ambulatory peritoneal dialysis therapy. *Nephron* 37:21-24, 1984
15. Selgas R, Madero R, Muñoz J: Functional peculiarities of the peritoneum in diabetes mellitus. *Dial Transplant* 17:419-436, 1988
16. Miranda B, Selgas R, Celadilla O: Peritoneal resting and heparinization as an effective treatment for ultrafiltration failure in patients on CAPD. *Contrib Nephrol* 89:199-204, 1991
17. Dobbie JW, Lloyd JK, Gall CA: Categorization of ultrastructural changes in peritoneal mesothelium, stroma and blood vessels in uremia and CAPD patients, in Khanna R

(ed): *Advances in Peritoneal Dialysis*, vol 6. Toronto, Canada, Peritoneal Dialysis Bulletin, 1990, pp 3-12

18. Struijk DG, Krediet R, Koomen GCM, Hoek FJ, Boeschoten EW, vd Reijden HG, Arisz L: Functional characteristics of the peritoneal membrane in long-term continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephron* 59:213-220, 1991

19. Nakanishi T, Tanaka Y, Fujii M, Fukuhara Y, Orita Y: Nonequilibrium thermodynamics of glucose transport in continuous ambulatory peritoneal dialysis, in Makaewa M, Nolph KD, Kishimoto T, Moncrief JW (eds): *Machine Free Dialysis for Patient Convenience: The Fourth ISAIO Official Satellite Symposium on CAPD*. Cleveland, OH, ISAIO Press, 1984, pp 39-44

20. Jaffrin MY, Odell RA, Farrell PC: A model of ultrafiltration and glucose mass transfer kinetics in peritoneal dialysis. *Artif Organs* 11:198-207, 1987

21. Hallett MD, Kush RD, Lysaght MJ, Farrell PC: The

stability and kinetics of peritoneal mass transfer, in Nolph KD (ed): *Peritoneal Dialysis*. Dordrecht, Germany, Kluwer Academic, 1989, pp 380-388

22. Steling G, Rippe B: A phenomenological interpretation of the variation in dialysate volume with dwell time in CAPD. *Kidney Int* 38:465-472, 1990

23. Selgas R, R-Carmona A, Martinez ME, Conesa J, P-Fontan M, Huarte E, Ortega O, S-Sicilia L: Follow-up of peritoneal mass transfer properties in long-term CAPD patients, in Maher JF, Winchester J (eds): *Frontiers in Peritoneal Dialysis*. New York, NY, Rich and Associates, 1986, pp 53-55

24. Rubin J, Ray R, Barnes T, Bower J: Peritoneal abnormalities during infectious episodes of continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephron* 29:124-127, 1981

25. Rippe B, Steling G, Haraldsson B: Computer simulations of peritoneal fluid transport in CAPD. *Kidney Int* 40:315-325, 1991

5.2.- CAPÍTULO 2

La ultrafiltración y el transporte de pequeños solutos al inicio de la diálisis peritoneal. Cuestionando el paradigma de la función peritoneal.

Rafael Selgas, M. Auxiliadora Bajo, Antonio Cirugeda, Gloria del Peso, Jorge Valdés, M. José Castro, Sonia Sánchez¹, M. José Fernández-Reyes, Covadonga Hevia, Fernando Gil, Abelardo Aguilera, Javier Ortiz, Laura Alegre, Vicente Álvarez, J. Antonio Sánchez-Tomero.

Hospital Universitario La Princesa y Hospital Universitario La Paz, “Grupo de Estudios Peritoneales de Madrid” del Instituto Reina Sofía de Investigación Nefrológica (FRIAT), Madrid, Spain.

Publicado en Perit Dial Int 25: 68-76.2005

Índice de impacto: 1.9

PRINCIPALES HALLAZGOS DEL CAPITULO 2

En este estudio se incluyen 367 pacientes que inician DP como primer tratamiento sustitutivo y a los que se les realiza una cinética peritoneal y una determinación de la UF basal (2-6 semanas del inicio DP). Los principales hallazgos de este capítulo son:

1.- Existe una gran diversidad en las características de transporte peritoneal de agua y solutos en el momento basal. Esto nos lleva a confirmar nuestra teoría de que existe una situación de AT inherente relacionado más con factores del paciente que con cambios inducidos por la DP.

2.- Las características funcionales iniciales no se relacionaron con enfermedad de base, talla, peso, superficie corporal o sexo. Por lo que al menos en nuestra

población quedan por determinar los factores del paciente que pueden condicionar el AT inicial.

3.- En este trabajo se muestra por primera vez la existencia de una relación entre la edad y la UF independiente del transporte de solutos, lo que sugiere que otra característica de la membrana condicionada por la edad pueda influir sobre la capacidad de UF.

4.- Existe una relación inversa entre el transporte de pequeños solutos (MTC_{Cr}) y la UF pero menor de lo esperada ($r=-0.30$ $p<0.001$) por lo que probablemente el paradigma de que la capacidad de UF se relaciona de manera inversa con el transporte de pequeños solutos no siempre es cierto y menos en estadios iniciales.

En conclusión y como contestación a la segunda pregunta planteada en los objetivos podemos decir que existe una gran dispersión del transporte de solutos y agua en el momento basal existiendo pacientes muy AT y con fallo de UF basal (no condicionado por la DP) a los que denominaremos AT o fallos de UF inherentes. Esta condición no parece que pueda predecirse por características socio demográficas ya que únicamente existe una pequeña relación entre UF y edad. La relación entre permeabilidad y UF en el momento basal existe pero es mucho menor que en el AT adquirido.

ULTRAFILTRATION AND SMALL SOLUTE TRANSPORT AT INITIATION OF PD: QUESTIONING THE PARADIGM OF PERITONEAL FUNCTION

Rafael Selgas, M. Auxiliadora Bajo, Antonio Cirugeda, Gloria del Peso, Jorge Valdés, M. José Castro, Sonia Sánchez, M. José Fernández-Reyes, Covadonga Hevia, Fernando Gil, Abelardo Aguilera, Javier Ortiz, Laura Alegre, Vicente Álvarez, J. Antonio Sánchez-Tomero

Hospital Universitario La Princesa and Hospital Universitario La Paz, "Grupo de Estudios Peritoneales de Madrid" del Instituto Reina Sofía de Investigación Nefrológica (FRIAT), Madrid, Spain

♦♦**Background:** Human peritoneal function on commencing peritoneal dialysis (PD) is not yet adequately understood. The objective of this study was to determine peritoneal functional patterns on commencing PD.

♦♦**Methods:** 367 end-stage renal disease (ESRD) patients on PD for the first time were studied between their initial second to sixth weeks on PD. Urea and creatinine mass transfer area coefficients (MTAC) and standardized ultrafiltration (UF) capacity were determined.

♦♦**Results:** Mean parametric values were MTAC urea 22.9 ± 7.04 mL/min, MTAC creatinine 10.31 ± 4.68 mL/min, and UF 896 ± 344 mL. Gender, patient size, and diabetes or kidney disease did not affect these parameters. The relationship between values of MTAC creatinine and UF reached statistical significance, although with a low value for Pearson's coefficient ($r = -0.30$, $p = 0.001$). Age showed a significant inverse linear correlation with UF capacity ($r = -0.15$, $p = 0.003$) and MTAC urea ($r = -0.11$, $p < 0.05$). Logistic regression analysis demonstrated that UF below 400 mL was independently related to a high MTAC creatinine and older age. Diabetes was least frequent in patients with the lowest UF. However, in the analysis of MTAC creatinine quintiles, UF values did not follow the expected inverse pattern. The lack of differences in UF between the second and third to fourth MTAC creatinine quintiles is remarkable; MTAC creatinine ranged from 6.71 to 13.54.

♦♦**Conclusions:** The functional characteristics of human peritoneum varied markedly and there was a less intense than expected relationship between solute and water transports. This mild inverse relationship is intriguing and suggestive of the necessity of redefining some basic concepts. Age was associated with a lower peritoneal UF capacity, in part independently of small solute transport.

KEY WORDS: Human peritoneum; peritoneal function; ultrafiltration; diffusion transport; baseline peritoneal conditions.

Peritoneal dialysis (PD) has become an alternative to hemodialysis for treatment of end-stage renal disease (ESRD). However, several aspects remain to be adequately defined, particularly those that may determine the continuity of the treatment. One of these is the functional condition of the peritoneum when PD is initiated (1–5). Very recently, this issue received particular attention in a paper based on the Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Association Registry (6). Some authors have suggested that systemic inflammation may influence peritoneal function at these stages, although no conclusive results have yet been reached (7).

One of the paradigms of long-term peritoneal function is the inverse relationship between small solute and water transports (1,4,8). However, clinical observations at the earliest stages of PD have reported isolated but remarkable exceptions that require explanation. These cases are characterized by a simultaneous increase in both transports or, on the contrary, a decrease in the two transports.

Importantly, patients with high solute transport characteristics have been reported to have a poorer prognosis with PD, although their confounding comorbid conditions might have affected the interpretation of the data (8–10). If peritoneal function may decide the patient's future, its reasons and determinants should be known.

The objective of the present study was to review peritoneal functional patterns on commencing PD in a large series of patients to establish "normality" and the intrinsic relationships between the different parameters.

Perit Dial Int 2005; 25:68–76

www.PDConnect.com

Correspondence to: R. Selgas, Servicio de Nefrología, Hospital Universitario de la Princesa, Diego de León, 64, E-28006 Madrid, Spain.

rselgas.hlpr@salud.madrid.org

Received 14 August 2003; accepted 28 May 2004.

PATIENTS AND METHODS

The series was comprised of 436 ESRD patients (age 53.3 ± 16.5 , 219 men) initiating PD treatment for the first time between 1980 and 2001. Selection was based on their performance in a peritoneal functional study during the second to sixth weeks of employing the peritoneum for dialysis; exclusion criteria were no abdominal infections, major surgery, or hemorrhagic injuries in their entire life. Before beginning PD, 61 of the 436 patients had undergone hemodialysis treatment and 8 patients had been transplanted and shown chronic allograft disease. Although no statistical differences were found between these three groups (data not shown), the 69 hemodialysis and transplanted patients were definitely excluded from the analysis in order to exclude any influence caused by long-term uremia.

After excluding these patients, the remaining selected 367 patients constituted the current series. The cause of ESRD in these patients was glomerulonephritis in 53, tubulointerstitial nephropathy in 69, polycystic kidney disease (PCKD) in 38, type 1 diabetes in 38 and type 2 diabetes in 59 (diabetes was not considered the cause of ESRD in 6 others), nephrosclerosis in 39, ischemic nephropathy in 11, systemic disease (systemic lupus erythematosus, scleroderma, vasculitis, and amyloidosis) in 32, hereditary in 4, of unknown origin in 21, and other causes in 3.

The peritoneal kinetic study consisted of a 4-hour dwell-time peritoneal exchange, taking six peritoneal effluent samples (at 0, 30, 60, 120, 180, and 240 minutes) and one blood sample. During the first years we took two separate blood samples and averaged the results. That practice was eliminated after demonstrating identity between the two samples, insofar as determining urea and creatinine. During each functional study, patients were fasting and received no drugs except low doses of subcutaneous insulin, if necessary. In all patients, the urea and creatinine dialysate-to-plasma ratios [D/P; classic peritoneal equilibration test (PET)] were accessible. Beginning in 1981 (when the PET was still unknown), we calculated the peritoneal mass transfer area coefficient (MTAC) value in order to express solute transport. A previously described mathematical model (1) was applied to calculate the peritoneal MTAC, in milliliters per minute, of the solutes. This coefficient represents the isolated diffusive capacity of the membrane under theoretically infinite dialysate flow. In summary, solute kinetics is described by a single-pool constant volume model for the patient and by a variable volume dialysate pool as follows:

$$d(VD \cdot CD) / dt = MTAC (CB - CD) + Tr \cdot Qu \cdot CB,$$

where VD is the volume of dialysate, CD the concentration in dialysate, t is time, CB the concentration in blood, Tr the transmittance coefficient (1 for urea and creatinine), and Qu is dVD/dt [ultrafiltration (UF)]. The total mass balance yields

$$VD \cdot CD + VB \cdot CB = Gt - Kr \cdot CB \cdot t + CB_0 \cdot VB + CD_0 \cdot VD_0.$$

In the second equation, G is the generation rate (total solute content in 24-hour urine and dialysate with the patient in steady state), Kr the residual renal function, 0 the initial values, and VB the distribution volume (4/7 of body weight). In this equation, which defines the mass balance (steady state of the solute), the inclusion of G and VB takes accounts of the weight of the patient and integrates that value in the MTAC data.

The resolution of the model is carried out by the integration of differential equations and the minimization of the fourth-order quadratic error method of Runge and Kutta. This model was validated for peritoneal kinetics and MTAC calculation in 1977 (1).

During the 1980s, we performed peritoneal kinetic studies during the second week on PD. After too early kinetic studies were questioned, in 1990 we moved the baseline kinetic study to the fourth to sixth weeks. At that time, we also changed the glucose content of the dialysate for the kinetic study from 1.36% to 2.27%. We (data not shown) and others (5) have demonstrated that kinetic studies performed using dialysates with different glucose contents produce similar values for MTACs (values of $r > 0.95$ in regression analysis).

PERITONEAL UF CAPACITY MEASUREMENT

This value represents mostly the convective transport capacity and is expressed by the net negative balance (weighing the bag after drainage) using a 2-L 3.86% glucose exchange for 4 hours in the peritoneum. Our patients were asked to record the net balance of each exchange, and these were averaged at the sixth week on PD. For patients who rarely used 3.86% glucose exchanges, and especially for those who did not use these exchanges at all (although we asked them to use the high glucose dialysate sporadically for the purpose of measurement), the quantification has unavoidably been made with fewer values. Only patients with appropriate catheter drainage function (draining more than 2 L in 20 minutes or less) were considered. This methodology for UF quantification is totally independent of the MTAC procedure.

Theoretically, the patient's height might determine the proportion between size and surface in the

abdominal cavity. In the sphere that represents the abdominal cavity, the surface/volume ratio diminishes with the increase in volume (*i.e.*, $1.24 \text{ m}^2/0.42 \text{ m}^3 = 2.95$, vs $20 \text{ m}^2/26.7 \text{ m}^3 = 0.740$). In agreement with this, smaller individuals may have a relatively larger peritoneal surface area. In consequence of this, contact with the dialysate would be more efficient in smaller patients. Moreover, these smaller patients attain a higher hydrostatic pressure, caused by the same amount of infused dialysate (2 L) filling a relatively smaller peritoneal cavity. These two physical conditions, larger surface and more pressure from the cavity toward the capillaries, might diminish UF capacity and increase glucose absorption in the peritoneum of smaller individuals. For these reasons, we analyzed the influence of the patient's height and body surface area on UF capacity. The mean height of our population was $1.62 \pm 0.09 \text{ m}$ (median 1.62 m, range 1.32 – 1.87 m).

STATISTICAL ANALYSIS

Statistical analysis was performed using SPSS 10.0 and 11.5 versions (SPSS, Chicago, Illinois, USA).

The one-sample Kolmogorov–Smirnov test procedure was used to compare the observed cumulative function for the different variables analyzed (MTACs and UF) against a specified theoretically normal distribution. For mean or median comparisons, parametric and nonparametric tests were applied according to the type of distribution of the variable. Linear regression analysis (calculating both Pearson and Spearman coefficients) was also performed among the peritoneal functional parameters.

To make comparisons, a control group was defined according to the concept that nonsystemic kidney diseases (specifically glomerulonephritis and interstitial causes, 122 patients) would not influence peritoneal functional parameters. In contrast, PCKD (38 patients), hypertensive–vascular–systemic disease (39, 11, and 32, respectively), and diabetes (97 patients) were considered to have the potential to affect peritoneal function. Among these last groups, the only significant difference in demography was the older mean age in patients with vascular causes of ESRD (nephrosclerosis and ischemia) and type 2 diabetes, relative to the control group. Values less than 0.05 were considered statistically significant.

Due to the clinical implications that peritoneal parameters may have on patient and technique survival, we decided to study the percentiles of these values in order to compare nonarbitrary, selected extreme values. An UF capacity below 400 mL is considered to mean there is an inability to provide sufficient negative water balance

(11,12). For this reason, the group with UF higher than 400 mL was divided into quartiles, so the UF capacity was divided into five final categories. Small solute transport, represented by MTAC creatinine, was divided into quintiles with the same purpose: to compare extreme groups.

Univariate and stepwise multivariate analyses were performed to explore the determining factors for the transport parameters. The two extreme categories of MTAC creatinine and UF were considered the dependent variables. The independent variables are shown in appropriate tables.

RESULTS

GENERAL DATA

The MTAC urea was the only peritoneal functional parameter to show a normal distribution. Distribution of the other peritoneal parameters was not normal (Figure 1). The Kolmogorov Smirnov Z, skewness, and kurtosis coefficients are displayed in the figure.

Mean values for the transport parameters in the overall cohort of patients were, for MTAC urea $22.9 \pm 7.04 \text{ mL/minute}$ (range 5.3 – 46 mL/min), for MTAC creatinine $10.31 \pm 4.68 \text{ mL/min}$ (range 1.7 – 28.8 mL/min), and for UF $896 \pm 344 \text{ mL}$ (range 150 – 2100 mL).

Gender did not determine differences among patients for any of the three parameters (data not shown). Diabetic patients showed values similar to those of the control group for MTAC urea ($23.9 \pm 7.1 \text{ mL/min}$ in diabetic patients vs $22.9 \pm 7.4 \text{ mL/min}$ in controls, NS), MTAC creatinine (respectively, 10.6 ± 4.7 vs $10.5 \pm 5.2 \text{ mL/min}$, NS), and UF (respectively, $931 \pm 350 \text{ mL}$ vs $884 \pm 364 \text{ mL}$, NS). Type 1 versus type 2 diabetes showed the following data, none of which reached significance: MTAC urea ($25.1 \pm 7.3 \text{ mL/min}$ in type 1 patients vs $22.8 \pm 6.8 \text{ mL/min}$ in type 2 patients, NS), MTAC creatinine (respectively, 11 ± 6 vs $10.1 \pm 3.6 \text{ mL/min}$, NS), and UF (respectively, $1004 \pm 395 \text{ mL}$ vs $907 \pm 292 \text{ mL}$, NS).

Patients with PCKD did not show significantly different values relative to the control: MTAC urea (23.3 ± 6.8 vs $22.9 \pm 7.4 \text{ mL/min}$, NS), MTAC creatinine (9.2 ± 4.2 vs $10.5 \pm 5.2 \text{ mL/min}$, NS), and UF ($924 \pm 332 \text{ mL}$ vs $884 \pm 364 \text{ mL}$, NS).

The relationship between patient size (height and body surface area) and UF or MTAC parameters did not disclose significant values. Regression analysis revealed extremely low *r* values ($r = 0.03$ and 0.04 respectively, NS). The mean height value for the different categories was almost identical (Table 1). When we adjusted UF capacity for height (UF \times height in meters), no new sig-

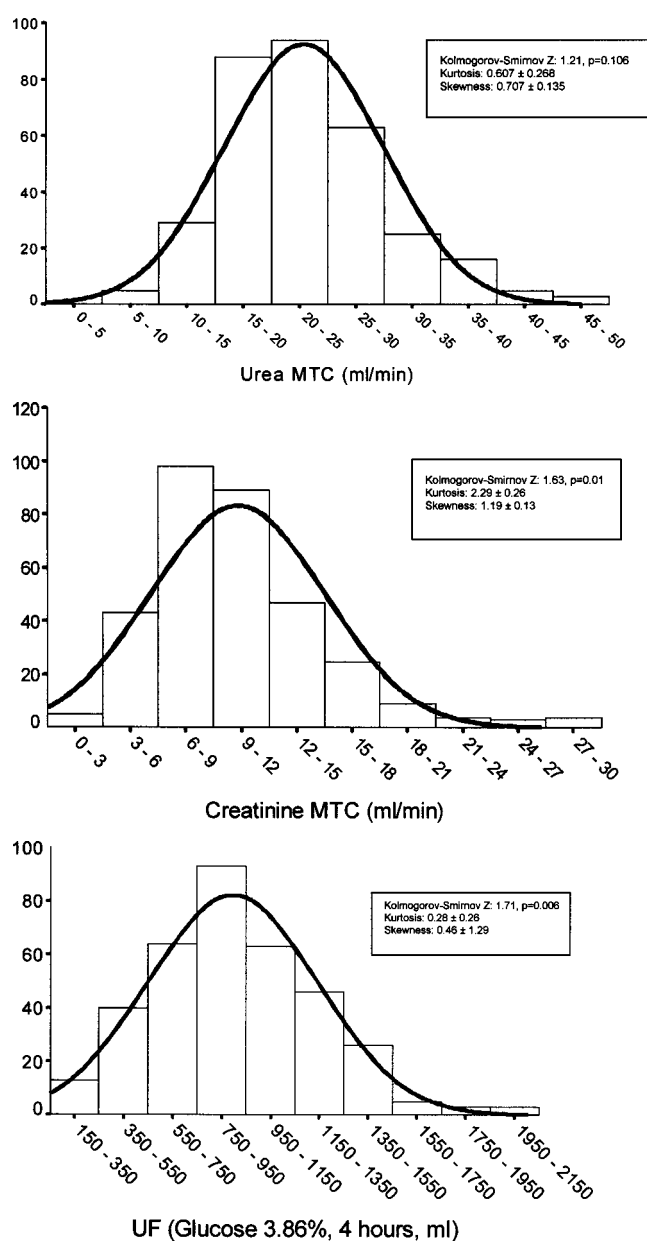


Figure 1 — Distribution of values of different peritoneal functional parameters (Gaussian curves). Mass transfer area coefficient (MTC) of urea distribution is the only curve with normal distribution. Kolmogorov-Smirnov Z, kurtosis, and skewness coefficients are displayed. UF = ultrafiltration.

nificant values were found in the regression analysis. Height and patient size were not taken into account in the final analysis. Analysis for gender also identified no significant differences.

ANALYSIS OF CATEGORIES DETERMINED BY UF VALUE

The differences in MTAC creatinine in the different UF categories reached statistical significance (ANOVA). However, it should be noted that this inverse relation-

ship was not significant when the second and third, and third and fourth quartiles were compared to each other respectively (Table 1). These findings mean that UF values of 701 – 900 mL and 901 – 1150 mL did not reflect differences in MTAC creatinine. The low values of the Spearman and Pearson coefficients reflect these findings ($r = -0.30$, $p < 0.001$; Figure 2). Figure 2 shows the distribution of points along both axes, reflecting the poor individual correspondence between the two values.

Moreover, urea transport showed significant differences only between the second and fourth quartiles, with the other results being statistically nonsignificant.

There was a significant inverse linear correlation between age, UF capacity ($r = -0.15$, $p = 0.003$), and MTAC urea ($r = -0.11$, $p < 0.05$), with very low values for the r coefficient as well.

The urea and creatinine MTAC values maintained a significant positive correlation in each UF category, although with different r values (0.68 – 0.82). Figure 3 shows the significant linear correlation between the two parameters in the 367 patients ($r = 0.78$).

Table 2 shows the results of logistic regression analysis taking as the dependent variable the lowest UF. Multivariate analysis relative to this low UF category (29 patients) showed an independent and significant association with higher MTAC creatinine [odds ratio (OR) 1.15, confidence interval (CI) 1.06 – 1.24, $p = 0.003$] and older age (OR 1.03, CI 1.003 – 1.06, $p = 0.02$) after adjusting for diabetic status. Table 3 shows the univariate analysis using the highest UF capacity as the dependent variable. Subsequent multivariate analysis showed that belonging to this group was independently and significantly associated with lower MTAC creatinine (OR 0.85, CI 0.79 – 0.92, $p = 0.0001$) and younger age (OR 0.98, CI 0.96 – 0.99, $p = 0.04$).

ANALYSIS OF MTAC CREATININE QUINTILES

The values for MTAC urea maintained a good degree of correlation between each quintile and its superior quintile (the difference was always statistically significant). Patient age did not show differences. However, UF values did not follow the expected inverse pattern. In fact, the lowest quintile was the only one that showed significant differences relative to each of the others. The lack of differences in UF (all of the means were approximately 900 mL) between the second and third to fourth quintiles, with a range in MTAC creatinine from 6.71 to 13.54, is remarkable (Table 4). In summary, only the two extreme MTAC creatinine quintiles showed a truly significant distance insofar as UF capacity is concerned. Multivariate analysis relative to the highest MTAC creatinine

TABLE 2
Univariate Logistic Regression Analysis for Ultrafiltration Deficiency (Capacity <400 mL/3.86% Glucose Exchange)

Variable	Relative risk (95% CI)	p Value
Age	1.02 (0.99–1.04)	0.07
Male/female	0.89 (0.41–1.91)	0.77
MTAC urea	1.02 (0.97–1.08)	0.33
MTAC creatinine	1.13 (1.05–1.2)	0.0006
MTAC creatinine highest quintile versus other quintiles	4.67 (1.99–10.9)	0.0004
Control group versus other causes of renal insufficiency	0.59 (0.27–1.27)	0.18
Diabetes		
No vs yes	0.27 (0.08–0.92)	0.03
No vs type 1	0.24 (0.03–1.86)	0.17
No vs type 2	0.29 (0.06–1.25)	0.09
Type 1 vs type 2	1.18 (0.1–13.4)	0.89

MTAC = mass transfer area coefficient.

TABLE 3
Univariate Regression Analysis for Ultrafiltration Capacity >1150 mL/3.86% Glucose Exchange (Fourth Quartile)

Variable	Relative risk (95% CI)	p Value
Age	0.98 (0.96–0.99)	0.01
Male/female	1.55 (0.93–2.56)	0.08
MTAC urea	0.94 (0.90–0.98)	0.004
MTAC creatinine	0.84 (0.78–0.92)	<0.0001
MTAC creatinine lowest quintile versus other quintiles	3.12 (1.74–5.59)	0.0001
MTAC creatinine lowest quintile versus highest quintile	8.3 (2.94–23.4)	0.0001
Control group versus other causes of renal insufficiency	0.83 (0.49–1.4)	0.49
Diabetes		
No vs yes	1.19 (0.69–2.04)	0.52
No vs type 1	1.51 (0.7–3.24)	0.29
No vs type 2	1.02 (0.52–1.98)	0.95
Type 1 vs type 2	0.67 (0.26–1.69)	0.4

MTAC = mass transfer area coefficient.

TABLE 4
Demography and Peritoneal Function Data of Patients According to Mass Transfer Area Coefficient (MTAC) of Creatinine Quintiles

MTAC creatinine quintile (mL/min)	MTAC urea (mL/min)	MTAC creatinine (mL/min)	Ultrafiltration (mL)	Age (years)
Low transporters (0–6.7)	16.5±4.1 ^a	4.9±1.3 ^h	1094±306 ^e	53.2±18.1
Low-average transporters (6.71–8.6)	20.1±5.1 ^{a,b}	7.7±0.5 ^h	907±294 ^{e,f}	56.2±16.3
High-average transporters (8.61–10.6)	21.4±3.6 ^{a,b,c}	9.5±0.5 ^h	848±348 ^e	53±16.3
High transporters (10.61–13.54)	24.7±4.7 ^{a,b,c,d}	11.9±0.8 ^h	895±368 ^{e,g}	52.7±15.3
Very high transporters (>13.54)	31.8±6 ^{a,b,c,d}	17.5±4 ^h	724±288 ^{e,f,g}	50.4±16.7

^{a,b,c,d,e,f,g} $p < 0.05$.

^h The differences among MTAC creatinine were statistically significant by definition. Other statistically significant differences are expressed by paired letters.

TABLE 5
Univariate Regression Analysis for the Highest Mass Transfer Area
Coefficient (MTAC) of Creatinine Quintile (>13.54 mL/min)

Variable	Relative risk (95% CI)	p Value
Age	0.98 (0.97–1.04)	0.14
Male/female	0.88 (0.51–1.52)	0.65
MTAC urea	1.39 (1.28–1.51)	<0.0001
UF capacity	0.997 (0.996–0.998)	<0.0001
Lowest UF capacity versus other UF categories	4.67 (1.99–10.9)	0.0004
Lowest UF capacity versus highest UF	13.7 (4.1–46.2)	0.0001
Control group versus other causes of renal insufficiency	0.78 (0.44–1.37)	0.39
Diabetes		
No vs yes	1.35 (0.75–2.41)	0.31
No vs type 1	1.76 (0.79–3.95)	0.16
No vs type 2	1.12 (0.55–2.3)	0.74
Type 1 vs type 2	0.63 (0.24–1.68)	0.36

UF = ultrafiltration.

TABLE 6
Univariate Regression Analysis for the Lowest Mass Transfer Area
Coefficient (MTAC) of Creatinine Quintile (<6.7 mL/min)

Variable	Relative risk (95% CI)	p Value
Age	1.004 (0.98–1.01)	0.96
Male/female	1.34 (0.78–2.37)	0.28
MTAC urea	0.73 (0.67–0.80)	<0.0001
UF capacity	1.002 (1.001–1.003)	<0.0001
Highest UF versus other UF categories	3.12 (1.74–5.59)	0.0001
Control group versus other causes of renal insufficiency	0.78 (0.44–1.37)	0.39
Diabetes		
No vs yes	0.91 (0.49–1.6)	0.76
No vs type 1	1.14 (0.48–2.67)	0.75
No vs type 2	0.78 (0.37–1.66)	0.53
Type 1 vs type 2	0.68 (0.24–1.95)	0.48

UF = ultrafiltration.

about the influence of intraperitoneal pressure (13) should not be relevant to our data since all studies were performed with the patients in a sitting position. This assures maximum intra-abdominal pressure, close contact between dialysate and visceral peritoneum, and homogenous fluid distribution. Analysis of patient height did not reveal a significant relation to peritoneal functional parameters (14). The significant relationship between higher creatinine transport and lower body mass index referred to in another paper is not confirmed by our data and is difficult to explain (6).

Relative to UF capacity, the human peritoneum is spontaneously also variable. Twenty-nine patients (8%) had an UF capacity lower than 400 mL (in later periods known as type I UF failure), which suggests, as we hy-

pothesized (15), that a true category of inherent peritoneal UF deficiency exists. At the other extreme, the highest UF quartile (UF > 1100 mL) represents "the highest water transporters." Glucose gradient is the main but not the unique determinant of peritoneal UF. Other patient conditions may influence this hypothesis. The diversity may also explain the relatively weak inverse ($r = 0.30$) relationship between UF and MTAC creatinine. Ultrafiltration categories maintained fidelity to the paradigm much more than did MTAC creatinine categories, although extreme categories of the latter parameter are significantly related to the inverse UF category. Probably both phenomena, diversity and weak relationship, are the consequence of factors existing just at the beginning of PD. The cause of ESRD, diabetic status, and

others neither determine UF/MTAC values nor influence their relationship. We found that a high UF is inversely and independently associated with age and MTAC creatinine, in both univariate and multivariate analyses.

The association between older age and higher transporters has been communicated (6). Both direct (6) and indirect (present data) evidence is very suggestive of an inverse relationship between age and peritoneal UF capacity, mediated in part by a higher solute transport capacity. The association between age and UF, with partial independence of solute transport, makes it improbable that the relationship is only conditioned by a vasoactive phenomenon. Age-conditioned membrane characteristics might influence UF capacity, but there is no information suggesting that peritoneal components are modified by age. Two papers have suggested that peritoneal permeability in the course of PD increases more in older than in younger people (16,17). Uremic status has been related to peritoneal anatomical differences, but age has not been analyzed relative to submesothelial thickness (18). Our biopsy studies have not confirmed differences between uremic patients and controls (19). Taken together, our results on peritoneal function (present) and biopsy data (19) are poorly suggestive that acutely or chronically acquired kidney disease is associated with peritoneal anatomical or functional differences.

The complexity of the relation between peritoneal transport of water and small solutes is also exemplified in patients who show both transports to be unusually elevated. The demonstration that a higher solute transport may coincide with a higher UF capacity undermines the classic paradigm. To explain this feature in the early stages of PD, we need to consider peritoneal water transport the result of bidirectional forces, including water back-filtration rate. Since the remaining structures in the area are permeable to water, this rate is determined mainly by the hyaluronan layer synthesized by mesothelial cells (20). A significant relationship between the number of vessels in submesothelial tissue and mass transport of glucose/UF capacity (21) has been reported, but not with that of creatinine. On the other hand, the expression of aquaporin-1 by peritoneal endothelial cells has also been related to water transport capacity (22), although no data have yet been published in humans. Very recently, the association of ENOS4 (a/b) gene polymorphism with basal peritoneal permeability in Chinese patients was reported (23). Genetic conditions of peritoneal capillary composition may be influencing solute and water transports.

We recognize some limitations of our study that may partially modify interpretation of the results: first, our

study population is relatively small compared to the recently published data of more than 3000 patients (6); second, alternative models to calculate MTAC have been developed but would be unlikely to give significantly different values; third, UF estimations were not made at the same time the peritoneal kinetic study was performed, but rather were averaged for measurements made by the patients in their homes (We believe, however, that these UF values are valid due to the multiple measurements obtained and the standardized conditions applied.); and fourth, we have not taken into account the influence of peritoneal residual volume, lymphatic absorption, or aquaporins in calculating UF and MTAC values. However, the detailed nature of our peritoneal kinetic studies and the extension of our series using the same methodology over a 24-year period, make it likely that it is very representative of what peritoneal function is and what the relationships between the parameters used to evaluate it are, at initiation of PD.

New insights into the response of peritoneum and mesothelial cells to PD suggest that some of our current concepts will need to be redefined when new technologies, such as *in vivo* video microscopy and immunocytochemistry (24,25), can be applied and contrasted with exact information on the composition of peritoneum (18,19).

In summary, the functional characteristics of human peritoneum varied markedly and there is a less intense than expected relationship between solute and water transports. This mild inverse relationship is intriguing and suggestive of the necessity of redefining some basic concepts applicable to transport studies performed early in the course of peritoneal dialysis.

ACKNOWLEDGMENT

We gratefully acknowledge all the nurses of our two PD programs for their continuous support to our patients and us, Rosario Madero for her statistical advice, Carol F. Warren for linguistic assistance, and Angel Alonso for his comprehensive explanation of peritoneal transport in small children.

REFERENCES

1. Selgas R, Fernandez-Reyes MJ, Bosque E, Bajo MA, Borrego F, Jimenez C, *et al*. Functional longevity of the human peritoneum: how long is continuous peritoneal dialysis possible? Results of a prospective medium long-term study. *Am J Kidney Dis* 1994; 23:64-73.
2. Selgas R, Bajo MA, Del Peso G, Jiménez C. Preserving the peritoneal dialysis membrane in long-term peritoneal dialysis patients. *Semin Dial* 1995; 8:326-32.

3. Selgas R, Bajo MA, Paiva A, Del Peso G, Díaz C, Aguilera A, *et al.* Stability of the peritoneal membrane in long-term peritoneal dialysis patients. *Adv Ren Replace Ther* 1998; 5:168-78.
4. Krediet R. The peritoneal membrane in chronic peritoneal dialysis patients. *Kidney Int* 1999; 55:341-56.
5. Smit W, Van Dijk P, Langedijk MJ, Schouten N, van den Berg N, Struijk DG, *et al.* Peritoneal function and assessment of reference values using a 3.86% glucose solution. *Perit Dial Int* 2003; 23:440-9.
6. Rumpsfeld M, McDonald SP, Purdie DM, Collins J, Johnson DW. Predictors of baseline peritoneal transport status in Australian and New Zealand peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2004; 43:492-501.
7. Chung SH, Heimbürger O, Stenvinkel P, Bergström J, Lindholm B. Association between inflammation and changes in residual renal function and peritoneal transport rate during the first year on dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16:2240-5.
8. Davies SJ, Phillips L, Russell GI. Peritoneal solute transport predicts survival on CAPD independently of residual renal function. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13:962-8.
9. Churchill DN, Thorpe KE, Nolph KD, Keshaviah PR, Oreopoulos DG, Pagé D, CANUSA Study Group. Increased peritoneal membrane transport is associated with decreased patient and technique survival for continuous peritoneal dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9:1285-92.
10. Díaz-Buxo JA, Lowrie EG, Lew NL, Zhang SMH, Zhu X, Lazarus JM. Associates of mortality among peritoneal dialysis patients with special reference to peritoneal transport rates and solute clearance. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 523-34.
11. Mujais S, Nolph KD, Gokal R, Blake P, Burkart J, Coles G, *et al.* Evaluation and management of ultrafiltration problems in peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2000; 20(Suppl 4):S5-21.
12. Selgas R, Bajo MA, Castro MJ, Sánchez-Tomero JA. Managing ultrafiltration failure by peritoneal resting. *Perit Dial Int* 2000; 20:595-7.
13. Leypoldt JK. Solute transport across the peritoneal membrane. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13(Suppl 1):S84-91.
14. Keshaviah P, Emerson PF, Konesh EF, Brandes JC. Relationship between body size, fill volume and mass transfer area coefficient in peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol* 1994; 4:1820-6.
15. Selgas R, Bajo MA, Castro MJ, del Peso G, Aguilera A, Fernández-Perpén A, *et al.* Risk factors responsible for ultrafiltration failure in early stages of peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2000; 20:631-6.
16. Grzegorzewska AE, Learder M, Mariak I. Differences in peritoneal equilibration test results in patients aged above or below 60 years. *Adv Perit Dial* 2002; 18:33-9.
17. Nakamoto H, Imai H, Kawanishi H, Nakamoto M, Minakuchi J, Kumon S, *et al.* Low serum albumin in elderly continuous ambulatory peritoneal dialysis patients is attributable to high permeability of peritoneum. *Adv Perit Dial* 2001; 17:238-43.
18. Williams JD, Craig KJ, Topley N, Von Ruhland C, Fallon M, Newman GR, *et al.* Morphologic changes in the peritoneal membrane of patients with renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:470-9.
19. Jiménez-Heffernan JA, Aguilera A, Aroeira L, Lara-Pezzi E, Bajo MA, del Peso G, *et al.* Immunohistochemical characterization of fibroblast subpopulations in normal peritoneal tissue and in peritoneal dialysis-induced fibrosis. *Virchows Arch* 2004; 444: 247-56.
20. Rosengren BI, Carlsson O, Rippe B. Hyaluronan and peritoneal ultrafiltration: a test of the "filter-cake" hypothesis. *Am J Kidney Dis* 2001; 37:1277-85.
21. Margetts PJ, Gyorffy S, Kolb M, Yu L, Hoff CM, Holmes CJ, *et al.* Antiangiogenic and antifibrotic gene therapy in a chronic infusion model of peritoneal dialysis in rats. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:721-8.
22. Carlsson O, Nielsen S, Zakaria ER, Rippe B. *In vivo* inhibition of transcellular water channels (aquaporin-1) during acute peritoneal dialysis in rats. *Am J Physiol* 1996; 271:H2254-H2262.
23. Wong TY, Szeto CC, Szeto CY, Lai KB, Chow KM, Li PK, *et al.* Association of ENOS polymorphism with basal peritoneal membrane function in uremic patients. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 781-6.
24. Mortier S, De Vriese AS, De Voorde JV, Schaub T, Passlick-Deetjen J, Lameire N. Hemodynamic effects of peritoneal dialysis solutions on the rat peritoneal membrane: role of acidity, buffer choice, glucose concentration, and glucose degradation products. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 430-9.
25. Yañez-Mo M, Lara-Pezzi E, Selgas R, Ramirez-Huesca M, Dominguez-Jimenez C, Jimenez-Heffernan JA, *et al.* Peritoneal dialysis and epithelial-to-mesenchymal transition of mesothelial cells. *N Engl J Med* 2003; 348:403-13.

5.3.- CAPÍTULO 3

Alto transporte y fallo de ultrafiltración inherentes: su relevancia clínica a medio plazo

María-José Fernández Reyes¹, María-Auxiliadora Bajo², Covadonga Hevia², Gloria del Peso², Silvia Ros², Auxiliadora García de Miguel², Antonio Cirugeda³, M^a José Castro², José Antonio Sánchez-Tomero³ y Rafael Selgas².

¹Servicio de Nefrología del Hospital General de Segovia.

²Servicio de Nefrología del Hospital Universitario La Paz.

³ Servicio de Nefrología Hospital Universitario de la Princesa de Madrid

Instituto Reina Sofía de Investigaciones Nefrológicas, Spain

Publicado en Nephrol Dial Transplant. 2007 Jan;22(1):218-23.

Índice de impacto: 3.3

PRINCIPALES HALLAZGOS DEL CAPITULO 3

Este estudio incluye 410 pacientes que incidentes en DP a los que basalmente se les realiza una cinética peritoneal (midiendo MTCs) y además se determina UF, función renal residual basal, comorbilidad y datos analíticos relacionados con mortalidad en diálisis. Los pacientes son seguidos prospectivamente una media de 33±28 meses hasta su salida de DP. Los principales hallazgos de este estudio son:

1.- Definitivamente nuestros datos no demuestran que el estado de AT transporte o fallo de UF inherentes influyan en la supervivencia del paciente o de la técnica.

2.- El índice de comorbilidad, la edad y la menor función renal residual son los únicos factores de riesgo independientes de mortalidad. La hipoalbuminemia es fundamentalmente debida a comorbilidad y no mantiene su valor predictivo de mortalidad cuando se introduce el índice de Charlson en el modelo.

3.- La condición de AT inherente no fue un factor de riesgo independiente de mortalidad pero si encontramos que se asoció con mayor edad y comorbilidad, y menores niveles de albúmina sérica lo cual lo convierte, en algunos pacientes en un marcador más de comorbilidad al inicio de DP. Esta podría ser una de las explicaciones por las que algunos autores encuentran mayor mortalidad en AT inherentes. En estos casos la utilización de HD o DP no cambiaría el pronóstico de los pacientes.

4.- En este trabajo describimos como la enfermedad hepática moderada o severa se asocia a un AT inherente pero sin fallo de UF (lo que podría explicar parte del hallazgo de una menor correlación entre la UF y el MTCcr que describimos para cinéticas basales en el capítulo 2).

En conclusión y como aportación a los objetivos de este capítulo podemos decir que el AT y el fallo de UF inherentes no deben ser considerados una limitación o contraindicación para la DP. En algunos pacientes podrían asociarse a un peor pronóstico al ser marcadores de comorbilidad y en estos casos la peor supervivencia vendrá marcada por las patologías asociadas y no por la condición de AT per se.

Original Article

Inherent high peritoneal transport and ultrafiltration deficiency: their mid-term clinical relevance

María-José Fernández Reyes¹, María-Auxiliadora Bajo², Covadonga Hevía², Gloria del Peso², Silvia Ros², Auxiliadora García de Miguel², Antonio Cirugeda³, María-José Castro², José A. Sánchez-Tomero³ and Rafael Selgas²

¹Servicios de Nefrología de I Hospital General de Segovia, ²Hospital Universitario La Paz de Madrid and

³y Hospital Universitario de la Princesa de Madrid, Instituto Reina Sofía de Investigaciones Nefrológicas, Spain

Abstract

Background. High peritoneal transport has been associated with poorer outcome in peritoneal dialysis (PD) patients, but not necessarily because of PD-dependent conditions. Our primary objective was to analyse the influences of baseline peritoneal small solute transport and ultrafiltration (UF) capacity on patient and technique survival, after adjusting for comorbid conditions. A secondary objective was to determine whether high transport was associated with basal comorbidity.

Methods. In this prospective observational patient/technique survival study, we followed 410 patients who started PD. At the baseline, we collected data to define comorbidities, tally the Charlson index, determine the baseline mass transfer area coefficients (MTAC) of urea and creatinine, net UF, plasma albumin and residual renal function (RRF). No data other than the information on patient and technique survival were recorded after baseline.

Results. The mean follow-up was 33 ± 28 months. Dropouts during the study were due to renal transplantation in 140 cases, death in 142 cases and transfer to haemodialysis (HD) in 77 cases. Patients with inherent UF deficiency, high transport rate or both were not significantly different in the survival analysis from the rest. In the Cox hazards analysis, only age, Charlson index and a lower RRF were the significant mortality risk factors. None of the baseline parameters studied was a predictor of technique failure. High transporter patients had lower plasma albumin and UF capacity, comorbidity and more frequent liver diseases than the rest. Moderate to severe liver disease ($n = 14$) was significantly associated with the inherent high transport status, but was never accompanied by

UF failure (UFF). UFF patients showed higher RRF, creatinine-MTAC and age.

Conclusions. Neither the high transport nor the inherent UFF status has any influence on patient and technique survival. The inherent high small solute transport status is associated with hypoalbuminaemia and a greater comorbidity index. The Charlson index, age and lower RRF are the only independent predictors of mortality. Technique dropout is not predicted by any of the variables studied at the baseline.

Keywords: fast peritoneal transport; PD outcomes; ultrafiltration

Introduction

The revision by our group [1] and others [2] of the existence of great variability in peritoneal membrane transport characteristics leads to a challenge for the interpretation of its causes, involved mechanisms and later repercussions. High transporter peritoneal dialysis (PD) patients have poorer outcomes than lower transporter PD patients [3–5]. At the same time, there is no question that a higher transport status develops over time on PD [6–11]. To distinguish the two situations from a pathogenetic point of view we have proposed the terms ‘inherent’ and ‘acquired’ high transport. While the acquired status has been related to the composition of the dialysate (GDP, glucose, acid pH and lactate) [11] and to the infectious complications linked to PD [7], there are no apparent features that might explain the inherent status.

Probably due to the confusion regarding the reasons behind differing peritoneal transport characteristics in patients commencing PD, some authors have reported that a high transport status is associated with a poorer outcome [3–5], while others have either failed to demonstrate any association at all between

Correspondence and offprint requests to: Dra M^a Auxiliadora Bajo, MD, Servicio de Nefrología, Hospital Universitario La Paz, Paseo Castellana 261, 28046- Madrid, Spain.
Email: mabajo.hulp@salud.madrid.org

transport status and outcome [12–14], or have found that concomitant peritoneum-dependent comorbid conditions actually are the causes of such poor prognosis [15,16].

Our objective was to identify the influences that baseline peritoneal small solute transport and ultrafiltration (UF) capacity may have on patient and technique survival, after adjusting for comorbid conditions. A secondary objective was to determine if the high transport situation is, in fact, a marker of comorbidity.

Patients and methods

All patients (410) who started PD in two hospitals during the period 1980–2001 and were followed for at least 3 months were included in this prospective study. The collection of their data was finished in April 2004. All patients were on continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) with glucose-based peritoneal dialysate at the beginning of treatment. After 1995, some patients were transferred to automated peritoneal dialysis (APD) and after 1998, some of them used icodextrin. Patients with abdominal pathology diagnosed prior to starting PD were excluded. There was no other selection criterion.

Clinical and laboratory data

Data at baseline were collected and used to define comorbidity and tally the Charlson index as modified by Beddhu [17]. Patient age was not used in tallying the Charlson index so that the influence of true comorbidities and/or age on peritoneal function parameters and outcomes could be separately probed. The presence of liver disease was specifically studied. Moderate to severe liver disease was defined as the presence of portal hypertension, cirrhosis or both. Plasma albumin levels were measured during the peritoneal kinetics study. Residual renal function (RRF) was estimated based on the average of the renal urea and creatinine clearances. A patient with an RRF less than 1 ml/min was considered anuric.

We performed the peritoneal transport kinetic study on each patient 1 month after the initiation of CAPD. This study consisted of a glucose exchange with a 4-h dwell time and taking six peritoneal effluent samples (at 0, 30, 60, 120, 180 and 240 min) and one blood sample to calculate the peritoneal mass transfer area coefficient (MTAC) of urea (ml/min) and creatinine (ml/min) using a previously described mathematical model [7]. This coefficient represents the isolated diffusive capacity of the membrane under theoretically infinite dialysate flow [18]. Patients fasted during each functional study, and they received no drugs—except low doses of subcutaneous insulin, if necessary. All studies were performed in the absence of apparent peritoneal inflammation (<100 white blood cells/ μ l with <50% polymorphonuclear cells). The net UF (ml) was estimated based on the net negative balance (weighing the bag after drainage), after a 2 L 3.86% glucose exchange with 4 h of dwell time. This value represents mostly the convective transport capacity of the peritoneum. A negative balance lower than 400 ml was taken as an indicator of UF failure (UFF) [19].

Statistical analysis

For statistical analysis, we used the SPSS-11 program. Values are expressed as percentages and means (\pm SD). A $P < 0.05$ was considered statistically significant. Proportions were compared by the chi-square test and means by the Student's t -test for non-paired data. The Pearson or Spearman (the latter in the cases of non-normal distribution) tests were used for the regression analysis. The patient/technique survival analysis employed the Kaplan–Meier method with survival curves compared using the log-rank test. Cox's proportional analysis was used to ascertain the simultaneous effect of several variables on patient mortality and on the probability of patients being transferred to haemodialysis (HD).

Results

The clinical and peritoneal characteristics of patients, separated according to the evolution of their condition are presented in Table 1. The mean time on follow-up was 33 ± 28 months; 142 patients died, 140 were transplanted, 78 were transferred to HD and 50 continued on PD. The causes of deaths were as follows: 42 cardiac, 43 infectious, 29 vascular, 15 general deterioration, 4 neoplastic and 9 due to other reasons. Some patients were transferred to HD for the following reasons: 20 for UFF, 19 for peritonitis, 5 for abdominal wall problems, 20 following patient decision, and 13 for other reasons.

The patients who died were older and had more severe comorbidities at baseline than the patients who received kidney transplantations or were switched to HD (Table 1; Student's t -test). However, we found no significant differences in peritoneal small solute transport or UF capacity between the patients who died and those who survived (transplanted, on HD or alive on PD).

The high transporter patients were more frequently males, and they had lower baseline plasma albumin levels, UF capacities, more severe comorbidities and more frequently moderate–severe liver diseases (Table 2) than the low transporter patients (creatinine-MTAC <6.8 ml/min). Age and the incidences of diabetes were similar in both groups. The differences observed between those two groups were the same as those observed between high transporter patients and non-high transporter patients (data not shown).

To explore the influence of high peritoneal transport on patient and technique survival, we established five transport categories according to the following quintiles of creatinine-MTAC: 1st quintile: creatinine-MTAC <6.8 ($n = 82$); 2nd quintile: creatinine-MTAC 6.8–8.7 ($n = 83$); 3rd quintile: creatinine-MTAC 8.71–11 ($n = 88$); 4th quintile: creatinine-MTAC 11.1–13.8 ($n = 76$) and 5th quintile: creatinine-MTAC >13.8 ($n = 81$). True high transporters are defined as patients with creatinine-MTAC values above 13.8 ml/min. These patients were compared with the rest (MTAC \leq 13.8 ml/min) in terms of patient and technique survival, and no significant differences

Table 1. Clinical and peritoneal characteristics of patients who died compared with those who survived (transplanted, transferred to HD or alive on PD); most data obtained at baseline

	Patients who died (<i>n</i> = 142)	Transplanted patients (<i>n</i> = 140)	Patients transferred to HD (<i>n</i> = 78)	Patients alive on DP (<i>n</i> = 50)
Gender, male (%)	57	46	49	56
Age (years)	61.7 ± 11.5***	40.8 ± 12.3**	54.2 ± 15.8*	58.3 ± 16
Follow-up (months)	36.9 ± 31	27 ± 22.4**	37.5 ± 30*	47.1 ± 16
Diabetics (%)	35.9	15**	23	24
Charlson index (without age)	4.58 ± 1.7***	2.8 ± 1**	3.5 ± 1.4*	4.2 ± 2
BMI (kg/m ²)	24.4 ± 4.6	23.2 ± 3.6**	24.3 ± 3.6*	24.6 ± 3.7
Plasma albumin (g/dl)	3.55 ± 0.55	3.87 ± 0.52**	3.65 ± 0.51*	3.62 ± 0.58
Residual renal function (ml/min)	3.4 ± 2.9	4.8 ± 3**	3.6 ± 2.7*	4.7 ± 3.2****
MTAC-urea (ml/min)	22.4 ± 8.3	23.7 ± 6.6	23 ± 7.3	25.5 ± 5.8
MTAC-creatinine (ml/min)	10.5 ± 5.7	10.5 ± 4.8	10.7 ± 4.4	10.4 ± 3.6
Ultrafiltration; glucose 3.86%/4 hour dwell time (ml)	909 ± 368	879 ± 330	885 ± 375	814 ± 285

**P* < 0.05 transplanted patients *vs* patients transferred to HD.

***P* < 0.05 patients who died *vs* transplanted patients.

****P* < 0.05 patients who died *vs* patients transferred to HD.

*****P* < 0.005 patients who died *vs* patients alive on PD.

Table 2. Characteristics of high transporter patients compared with non-high transporter patients; most data obtained at baseline

	High transporter (<i>n</i> = 81)	Non-high transporter (<i>n</i> = 329)
Gender, male (%)	64	49*
Age (years)	51.5 ± 14.8	52.8 ± 16
Diabetics (%)	30	25
Follow-up (months)	30.3 ± 21.2	34.6 ± 29.5
Plasma albumin (g/dl)	3.5 ± 0.5	3.7 ± 0.5*
Residual renal function (ml/min)	4.5 ± 2.8	4 ± 3
Exitus (%)	35	35
Ultrafiltration (ml)	747 ± 365	916 ± 339*
BMI (kg/m ²)	23.4 ± 3.5	24.2 ± 4.3
Charlson index (without age)	4.14 ± 1.9	3.62 ± 1.6*
Liver disease (%)	13.9	0.9*

**P* < 0.05.

were detected. Comparing the high transporters with patients in the lowest quintile did not reveal significant differences, either.

The characteristics of the patients are shown in Table 3, separated according to their basal UF results: UFF, no UFF and high UF (*P*₇₅: UF > 1100 ml). Patients with UFF were older and had higher creatinine-MTAC and RRF than patients with high UF capacity. We found no differences in comorbidity and plasma albumin levels between these groups.

Patients with a UF capacity < 400 ml/4 h (*n* = 27), which is considered an inherent UFF, did not show significant differences in the patient/technique survival analysis when compared with either all other patients or with the patients in the highest UF quartile.

Both inherent UFF and high transport status were present in 12 patients. We compared these patients with the rest in terms of patient and technique survival, and found no significant differences.

We analysed 72 anuric patients separately. Neither patient and technique survival nor HD transfer rate

were influenced by peritoneal transport characteristics (i.e. transport status and UF capacity).

To evaluate the influence of RRF, we divided the whole group around its median value of 2.28 ml/min. Technique survival did not differ, but patient survival was significantly lower in patients with RRFs < 2.28 ml/min (Figure 1).

Fourteen patients with moderate or severe liver disease had significantly higher creatinine-MTACs (19.9 ± 8.5 *vs* 10.2 ± 4.6, *P* < 0.001) than patients without liver disease, with no significant differences in UF (957 ± 629 *vs* 880 ± 337 NS).

To explore the factors influencing patient survival, we performed a Cox hazards analysis that included the variables detected as significant in the first analysis (Table 1) as well as the states of high transport and inherent UFF. Table 4 shows the results of this analysis. Only age, Charlson index and a lower RRF were significant risk factors for mortality. Neither high transport status nor inherent UFF were risk factors for mortality. Plasma albumin level, which is a significant isolated predictor of mortality (RR 0.57, 95% IC 0.47–0.77), lost its significance when the Charlson index was introduced in the analysis. Plasma albumin was significantly correlated with the Charlson index of comorbidity (Spearman test *R* = 0.31, *P* < 0.0001). None of the studied parameters was a predictor of technique failure.

Discussion

The main findings of this study are the following:

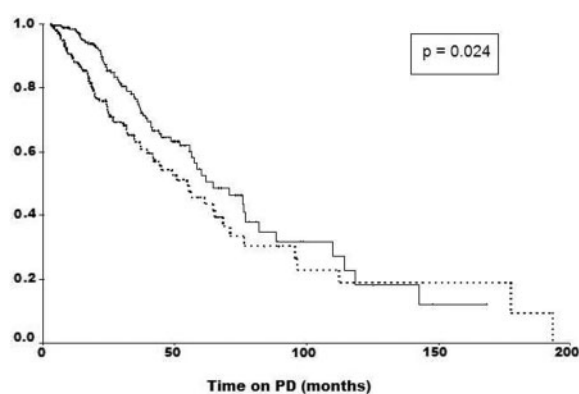
- Neither baseline high transport status nor inherent UFF is associated with patient and technique survival.
- The inherent high small solute transport status is associated with hypoalbuminaemia and a greater comorbidity index.

Table 3. Characteristics of patients with or without ultrafiltration failure (UFF) and patients with high UF (P_{75} : UF >1100 ml/4 h); most data obtained at baseline

	UFF (<i>n</i> = 27)	No UFF (<i>n</i> = 383)	High UF (<i>n</i> = 90)
Gender, male (%)	59	51	44
Age (years)	57.5 ± 14.8	52.19 ± 15	48.4 ± 16.6**
Diabetics (%)	15	26	28
Follow-up (months)	33.4 ± 26.2	33.8 ± 28.3	38.8 ± 37.8
Plasma albumin (g/dl)	3.7 ± 0.5	3.7 ± 0.5	3.6 ± 0.6
Residual renal function (ml/min)	4.8 ± 2.5	4 ± 3	3.4 ± 2.8**
Exitus (%)	33	35	41
Creatinine- MTAC (ml/min)	13.8 ± 4.7	10.4 ± 5*	8.9 ± 5.5**
BMI (kg/m ²)	24.5 ± 4.2	24 ± 4.1	23.2 ± 4.7
Charlson index (without age)	4.3 ± 2.6	3.6 ± 1.6	3.6 ± 1.6
Liver disease (%)	11.1	2.8	5.5

* $P < 0.05$ between patients with or without UFF.

** $P < 0.05$ between patients with UFF and patients with high UF.

**Fig. 1.** Patient survival stratified according to RRF values higher (continuous line) and lower (dashes) than 2.28 ml/min.

- (iii) Comorbidities, age and lower RRF are all independent predictors of mortality.
- (iv) Technique dropout is not predicted by any of the variables measured at baseline.
- (v) Moderate to severe liver disease is significantly associated with the inherent high transport status, but it is not accompanied by UFF.

Despite the great variability of the parameters of peritoneal transport at baseline, our data do not show a significant relationship between the basal functional parameters of small solutes or water, or both, and patient or technique survival of PD. Moreover, patients in extreme conditions at baseline (either anurics or with high transport rate plus inherent UFF) did not have poorer outcomes. Other authors have found a higher mortality among high transporter patients [3–5], although in some cases this relationship could be only established for those with higher comorbidity indices [15,16].

The hypoalbuminaemic state is associated with morbidity and mortality in HD [20] and PD [21–23] patients. Like us, other authors have found a significant inverse relationship between plasma albumin and peritoneal transport of small solutes [3–5,24]. In fact, greater peritoneal protein losses have been

demonstrated among high transporters [3,23]; our data, however, do not cover this point. Hypoalbuminaemia could also be the result of haemodilution secondary to UFF and extracellular volume expansion, but in this study, we did not find a significant correlation between UF capacity and plasma albumin levels, even among anuric patients. Finally, some authors have shown that hypoalbuminaemia is a marker of inflammation and comorbidity [25–27]. Due to the early initiation of this prospective study (1980), it did not include data on parameters of inflammation; however, our cohort with inherent high transport status had lower plasma albumin levels and higher comorbidity indices than the patients without that condition. This observation and the significant association between plasma albumin and comorbidity index ($R = -0.31$) suggest that hypoalbuminaemia in high transport status could be caused, at least partially, by other comorbid conditions. Other authors have shown that a low level of plasma albumin may be present before, or just after the very beginning of PD, as a result of processes that might also simultaneously be responsible for hypoalbuminaemia, peritoneal high transport and greater mortality—processes, like atherosclerosis, inflammation, malnutrition and other comorbid conditions [4,5,16,28]. Nevertheless, in most cases, a causal relationship between inflammation and peritoneal transport characteristics has not been demonstrated [14,29,30]. In fact, in our study, age, comorbidity and basal RRF were the only variables predicting mortality in the Cox hazards model.

Regarding technique survival, we have not found that it has been influenced by peritoneal transport of small solutes and water or by RRF. Our study is remarkable for its long-term follow-up of patients and its low haemodialysis transfer rates, when compared with other reported studies. This may be due to the fact that patients underwent one, or several, peritoneal resting periods once the acquired UFF appeared [31]. If done early, this practice is extremely efficient in restoring the normal peritoneal function.

Table 4. Cox hazards analysis for mortality

	Relative risk	Inferior 95% IC	Superior 95% IC	Significance
Age (per year)	1.052	1.037	1.067	$P < 0.001$
Charlson index (without age)	1.287	1.192	1.390	$P < 0.001$
Residual renal function (per ml/min)	0.941	0.887	0.999	$P < 0.048$
Creatinine-MTC (per ml/min)	0.992	0.960	1.024	NS
Ultrafiltration; glucose 3.86%/4 hour dwell time (ml)	1.000	1.000	1.001	NS

NS, no significance.

It is universally recognized that acquired type I UFF limits the use of long intraperitoneal dwell times, because it induces a high glucose absorption, which impedes the establishment of the appropriate negative salt and water balance. The consequent extracellular volume overload causes difficulties in blood pressure control and left ventricular hypertrophy, both of which are recognized cardiovascular risk factors. A recently published paper highlights that lower negative balances of water and salt are independent risk factors for mortality on PD [32]. In that report, the high transport condition was associated with patient survival only in the univariate analysis, and its predictive power disappeared once daily elimination of water and salt and the comorbidity index were introduced into a Cox multivariate hazards analysis.

Many earlier papers have coincided on the frequent presence of overhydration in PD patients, although its clinical signs may be absent [33,34]. As previously mentioned, on commencing PD, the inverse relationship between peritoneal transport of small solutes and UF is not as tight as seen in later stages; in fact, it is possible to observe an inherent UFF without high solute transport and vice versa [1]. Therefore, to determine which factors predict patient and technique survival, patients with inherent high solute transport should be separated from those with inherent UFF. The present study demonstrates that this last condition, whether associated with high transport status or not, is not associated with greater mortality or dropout. We also have data [35] demonstrating that many patients with inherent UFF show decreased solute transport and increased UF capacity, as long as they do not suffer peritonitis during the first year on PD, remaining on PD treatment for a medium-term. All these data lead us to regard these adverse situations as potentially transitory conditions and, therefore, not as contraindications for PD in these patients. The lack of association between initial parameters of peritoneal function and patient or technique survival reinforces this opinion.

Another interesting feature of our present study, and one that confirms the findings of previous studies with fewer patients [16, 36], is the association between moderate or severe liver disease and high transport status at the inception of PD. Portal hypertension and other abnormalities of splenic blood flow may lead to high peritoneal post-capillary pressure and vasodilatation and, thereby, favour high UF and

small solute transport. Patients with liver disease show high transport status with high UF capacity.

One of the limitations of this study is the use of an old mathematical model, albeit with recent adjustments, to study peritoneal transport kinetics; however, the advantage of this model is that it calculates MTAC exactly. Another limitation is that the collection of data began so long ago that we have no data on inflammation or daily peritoneal losses—such data might have helped to interpret the findings related to hypoalbuminaemia in high transporters. Finally, for the same reason, data on sodium transport are also lacking. They might have completed the information about daily water/salt elimination and might have shed light on its relationship with volume expansion as cardiovascular risk factor. The main strengths of this study are the high number of patients, the relatively long follow-up and the diversity represented by patients treated in two different PD units using the same methods and criteria.

In summary, the functional characteristics of the peritoneal membrane at the beginning of PD do not contraindicate its long-term use, since they appear to have no influence on patient and technique survival. For us, there is a substantial conceptual difference between acquired high transport status, which usually represents a peritoneal response to inflammation, and inherent high transport status, which in some cases is just a marker of comorbidity (as in the case of patients with liver disease) and in others it is simply due to slow peritoneal adaptation to the infused fluids. Therefore, we defend the idea that inherent high transport status or UFF, or both, are not conditions limiting for PD, but situations to be observed and evaluated at 6 months and 1 year looking for inflammation and checking for associated comorbidities as well as for checking negative peritoneal, renal salt and water balances. Probably, after some time on PD (we usually wait for 1 year), with stable peritoneal characteristics and significant diminution of RRF, the inherent high transport status actually acquires an independent negative prognostic value.

Acknowledgment. This study has been financed in part by two grants from the Spanish Health Minister (Fondo Investigaciones Sanitarias 03/0599 to R Selgas and FIS PI050618 to MA Bajo). We thank Dr Fernando Alvarez-Ude for his help in the writing of this manuscript.

Conflict of interest statement. None declared.

References

- Selgas R, Bajo MA, Cirugeda A *et al.* Ultrafiltration and small solute transport at initiation of PD: questioning the paradigm of peritoneal function. *Perit Dial Int* 2005; 25: 68–76
- Rumpsfeld M, McDonald SP, Purdie DM, Collins J, Johnson DW. Predictors of baseline peritoneal transport status in Australian and New Zealand peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 492–501
- Churchill DN, Thrope KE, Nolph KD, Keshaviah PR, Oreopoulos DG, Pagé D. Increased peritoneal membrane transport is associated with decreased patient and technique survival for continuous peritoneal dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 1285–1292
- Davies SJ, Phillips L, Russel GI. Peritoneal solute transport predicts survival on CAPD independently of residual renal function. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 3: 962–968
- Wang T, Heimbürger O, Waniewicz J, Bergström J, Lindholm B. Increased peritoneal permeability is associated with decreased fluid and small-solute removal and higher mortality in CAPD patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 1242–1249
- Selgas R, Bajo MA, Pavia A *et al.* Stability of peritoneal membrane in long-term peritoneal dialysis patients. *Adv Ren Replac Ther* 1998; 5: 168–178
- Selgas R, Fernández-Reyes MJ, Bosque E *et al.* Functional longevity of human peritoneum - for how long is chronic peritoneal dialysis possible? Results of a prospective medium long-term study. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 64–73
- Selgas R, Bajo MA, Del Peso G, Jimenez C. Preserving the peritoneal dialysis membrane in long term peritoneal dialysis. *Seminars dial* 1995; 8: 326–332
- Strujik DG, Krediet RT, Koomen GCM, Boeschoten EW, Hoek FJ, Arisz L. A prospective study of peritoneal transport in CAPD patients. *Kidney Int* 1994; 45: 1739–1744
- Davies SJ, Bryan J, Phillips L, Russell GI. Longitudinal changes in peritoneal kinetics: the effects of peritoneal dialysis and peritonitis. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 498–506
- Davies SJ. Longitudinal relationship between solute transport and ultrafiltration capacity in peritoneal dialysis patients. *Kidney Int* 2004; 66: 2437–2445
- Diaz-Buxo JA, Lowrie EG, Lew NL, Zhang SMH, Zhu X, Lazarus JM. Associates of mortality among peritoneal dialysis patients with special references to peritoneal transport rates and solute clearance. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 523–534
- Cueto-Manzano AMa, Correa-Rotter R. Is high peritoneal transport rate an independent risk factor for CAPD mortality? *Kidney Int* 2000; 57: 314–320
- Chung SH, Heimbürger O, Stenvinkel P, Wang T, Lindholm B. Influence of peritoneal transport rate, inflammation, and fluid removal on nutritional status and clinical outcome in prevalent peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2003; 23: 174–183
- Cueto Manzano AM, Quintana Pina E, Correa Roter R. Long-term CAPD survival and analysis of mortality risk factors: 12-years experience of single Mexican center. *Perit Dial Int* 2001; 21: 148–153
- Chung SH, Chu WS, Lee HA. Peritoneal transport characteristics, comorbid disease and CAPD patients. *Perit Dial Int* 2000; 20: 541–547
- Beddhu S, Bruns FJ, Saul M, Seddon P, Zeidel ML. A simple comorbidity scale predicts clinical outcome and cost in dialysis patients. *Am J Med* 2000; 108: 609–613
- Raderson DH, Farrel P. Mass transfer properties of human peritoneum. *ASAIO* 1980; 3: 140–146
- Krediet R. The peritoneal membrane in chronic peritoneal dialysis patients. *Kidney Int* 1999; 55: 341–356
- Lowrie EG, Lew HL. Heart risk in haemodialysis patients: the predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities. *Am J Kidney Dis* 1990; 15: 458–482
- Canada-USA (CANUSA). Peritoneal Dialysis Study Group. Adequacy of dialysis and nutrition in continuous peritoneal dialysis, associate with clinical outcome. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 198–207
- Selgas R, Bajo MA, Fernández-Reyes MJ *et al.* An analysis of adequacy of dialysis in selected population on CAPD for over 3 years, the influence of urea and creatinine kinetics. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8: 1244–1253
- Strujik DG, Krediet RT, Koomen GCM, Boeschoten EW, Hoek FJ, Arisz L. The effect of serum albumin at the start of continuous ambulatory peritoneal dialysis treatment on patient survival. *Perit Dial Int* 1994; 14: 121–126
- Chung SH, Heimbürger O, Stenvinkel P, Bergstrom J, Lindholm B. Association between inflammation and changes in residual renal function and peritoneal transport rate during the first year of dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 2240–2245
- Yeun JY, Kaysen GA. Factors influencing serum albumin in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1998; 32 [Suppl 4]: S118–S125
- Noh H, Lee SW, Kang SW *et al.* Serum C-reactive protein: a predictor of mortality in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 1998; 18: 387–394
- Fernández-Reyes MJ, Alvarez-Ude F, Sanchez R *et al.* Inflammation and malnutrition as predictors of mortality in patients on haemodialysis. *J Nephrol* 2002; 15: 136–142
- Margetts PM, McMullin JP, Rabbat CG, Churchill DN. Peritoneal membrane transport and hypoalbuminemia, cause or effect? *Perit Dial Int* 2000; 20: 14–18
- Wang T, Heimbürger O, Cheng HH, Bergstrom J, Lindholm B. Does a high peritoneal transport rate reflect a state of chronic inflammation? *Perit Dial Int* 1999; 19: 17–22
- Konings CJ, Kooman JP, Schonck M *et al.* Fluid status in CAPD patients is related to peritoneal transport and residual renal function, evidence from a longitudinal study. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 797–803
- De Alvaro F, Castro MJ, Dapena F *et al.* Peritoneal resting is beneficial in peritoneal hyperpermeability and ultrafiltration failure. *Adv Perit Dial* 1993; 9: 56–61
- Ates K, Nergizoglu G, Keven K *et al.* Effect of fluid and sodium removal on mortality in peritoneal dialysis patients. *Kidney Int* 2001; 60: 767–776
- Lamiere N, Vannholder RC, Van Loo A *et al.* Cardiovascular diseases in peritoneal dialysis patients, the size of the problem. *Kidney Int* 1996; 50 [Suppl 56]: S28–S36
- Rottentburg J. Residual renal function and recovery of renal function in patient treated by CAPD. *Kidney Int* 1993; 43 [Suppl 40]: S106–S110
- Del Peso G, Fernández-Reyes MJ, Hevia C *et al.* Factors influencing peritoneal transport parameters during the first year on peritoneal dialysis, peritonitis the main factor. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1201–1206
- Bajo MA, Selgas R, Jimenez C *et al.* CAPD for treatment of ESRD patients with ascitis secondary to liver cirrhosis. *Adv Perit Dial* 1994; 10: 73–76

Received for publication: 29.7.05

Accepted in revised form: 9.8.06

5.4.- CAPÍTULO 4

Factores que influyen en los parámetros de transporte peritoneal durante el primer año en diálisis peritoneal. Las peritonitis son el principal factor.

Gloria del Peso¹, María-José Fernández Reyes², Covadonga Hevia ¹, María-Auxiliadora Bajo¹, M^a José Castro², Antonio Cirugeda³, José Antonio Sánchez-Tomero³ y Rafael Selgas².

¹Servicio de Nefrología del Hospital General de Segovia.

²Servicio de Nefrología del Hospital Universitario La Paz.

³ Servicio de Nefrología Hospital Universitario de la Princesa de Madrid

Publicado en Nephrol Dial Transplant. 2005 ;20:1201-1206.

Índice de impacto: 3.3

PRINCIPALES HALLAZGOS DEL CAPITULO 4

Este estudio incluye 249 pacientes que incidentes en DP se les realiza una cinética peritoneal (midiendo MTCs), se determina UF y función renal residual basal y al año. Los pacientes son clasificados según los cuartiles de punto de partida de MTCcr y UF. Los principales hallazgos de este estudio son:

1.- De manera global existe una tendencia a disminuir la permeabilidad en el primer año pero este cambio no es significativo. Lo que si es significativo es el diferente comportamiento del MTCcr según el punto de partida. Los AT inherentes tienden a disminuir el transporte y los bajos transportadores a aumentarlo. De alguna manera esta sería la adaptación normal del peritoneo a sus primeros contactos con el líquido de diálisis con una disminución de la dispersión de valores del transporte inicial. Probablemente esto sea debido a ajustes del área vascular por procesos vasoactivos.

2.- Durante el primer años la capacidad de UF aumenta significativamente en el grupo global, siendo mayor el aumento en los pacientes con menor UF basal.

3.- La tendencia a aumentar la UF del primer año desaparece en pacientes que presentan más de 4 días de inflamación peritoneal a lo largo de este año. Por lo que podemos concluir que las peritonitis durante el primer año en DP tienen un efecto nocivo sobre el transporte de agua.

En conclusión y como aportación de este capítulo a los objetivos de la tesis podemos decir que tras los primeros contactos del peritoneo con los líquidos de diálisis existe una tendencia a la normalización en el transporte de pequeños solutos representado fundamentalmente por la disminución del MTCcr y el aumento de UF. Por ello el AT y el fallo de UF inherentes pueden ser considerados secundarios a alteraciones funcionales reversibles más que a cambios estructurales. Pero las peritonitis pueden ya desde estadios precoces de la DP alterar este proceso de adaptación e inducir cambios que condicionan el fallo de la técnica.

Original Article

Factors influencing peritoneal transport parameters during the first year on peritoneal dialysis: peritonitis is the main factor

Gloria del Peso¹, María José Fernández-Reyes², Covadonga Hevia¹, María Auxiliadora Bajo¹, María José Castro¹, Antonio Cirugeda³, José Antonio Sánchez-Tomero³ and Rafael Selgas¹

¹Department of Nephrology, University Hospitals La Paz, ²General Hospital, Segovia and

³La Princesa, Madrid, Spain

Abstract

Background. Studies on the evolution of peritoneal transport during the first year of peritoneal dialysis (PD) are scarce and their results are contradictory. The aim of the present study was to analyse the evolution of peritoneal transport and residual renal function during the first year on PD, and to determine the factors that may influence them.

Methods. We studied 249 patients on continuous ambulatory PD with glucose exchange solutions (117 men, 132 women, mean age 51.9 ± 16 years) 59 of whom had diabetes (25 type I). At baseline and after 1 year, we determined the mass transfer coefficients of urea (U-MTAC) and creatinine (Cr-MTAC), net ultrafiltration and residual renal function.

Results. Residual renal function decreased significantly during the first year (from 3.9 ± 2.8 to 2.4 ± 2.2 ml/min, $P < 0.001$). Both U-MTAC and Cr-MTAC decreased after 1 year [U-MTAC from 22.7 ± 7.8 to 20.7 ± 6.6 ml/min ($P < 0.001$), Cr-MTAC from 10.5 ± 5.3 to 10.1 ± 4.6 ml/min (NS)]. The ultrafiltration capacity increased significantly (from 923 ± 359 to 987 ± 341 ml/4 h, $P < 0.001$). The evolution of MTAC values was independent of age, sex, diabetes and amount of hypertonic glucose used. When patients were grouped according to their initial Cr-MTAC, we observed a tendency toward normalization of the parameters of peritoneal function. Patients with peritonitis ($n = 88$) showed a first year increase in Cr-MTAC, which was significantly higher than in patients without peritonitis (11.1 ± 5 vs 9.5 ± 4.2 , $P < 0.01$). Ultrafiltration decreased in patients with more than four accumulated days of peritonitis (from 1062 ± 447 to 1024 ± 340 ml/4 h, NS); it increased in patients without peritonitis.

Conclusions. The peritoneal transport parameters tended toward normalization during the first year on PD, mainly with a decrease of small solute transport and an increase of ultrafiltration capacity. This evolution is independent of age, gender, diabetes and higher exposure to glucose in PD solutions. Peritonitis was the only independent factor that affected peritoneal function during the first year on peritoneal dialysis.

Keywords: peritoneal dialysis; peritoneal transport; peritonitis; ultrafiltration

Introduction

Water and small solute transport in peritoneal dialysis (PD) patients changes with time on PD, and varies between individuals. Approximately 80% of patients on PD maintain stable peritoneal function. Some long-term PD patients show an increase in the peritoneal transport of small molecules and a decrease of their ultrafiltration (UF) rates [1,2]. Few studies have been focused on the changes of peritoneal transport during the first year on PD, and the available results are controversial. Some authors have found an initial increase of peritoneal transport of small solutes and a concomitant decrease of UF during the first year [3,4], while others have described a significant decrease in solute transport during the first months on PD [5].

It has been reported that a high peritoneal transport when starting PD determines higher medium- to long-term morbidity and mortality [6–8], but here too there is still some controversy. Some authors [9] believe that volume status in the context of impaired UF capacity, but not a high transport status, is responsible for the diminished technique and patient survivals.

The aims of the present study were: (i) to analyse the evolution of peritoneal transport parameters during the

Correspondence and offprint requests to: Gloria del Peso, MD, Servicio de Nefrología, Hospital Universitario La Paz, Pº Castellana 261, E-28046-Madrid, Spain. Email: gpeso.hulp@salud.madrid.org

first 12 months on continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) and to investigate the factors related to it; and (ii) to study the course of patients with a high transport or low UF rate, or both, at baseline.

Subjects and methods

We evaluated 382 patients who were treated by PD between 1980 and 2001. Of them, 16 were censored because of renal transplantation ($n=10$), transfer to haemodialysis ($n=4$), death ($n=1$) or recovery of renal function ($n=1$) during the first year of follow-up. Additional patients were not included in the final analysis because a kinetic study at 12 months was not possible in them ($n=62$), or because they were treated with icodextrin during the first year on PD ($n=55$). In all, we analysed 249 patients who had at least two peritoneal transport studies: at baseline (between 15 and 45 days after the initiation of CAPD) and after 12 months on CAPD.

We performed a peritoneal transport kinetic study, consisting of a 4 h dwell time glucose exchange, and the taking of six peritoneal effluent samples (at 0, 30, 60, 120, 180 and 240 min) and one blood sample to calculate the peritoneal mass transfer area coefficient of urea (U-MTAC, ml/min) and creatinine (Cr-MTAC, ml/min) using a previously described [10] mathematical model. This coefficient represents the isolated diffusive capacity of the membrane under theoretically infinite dialysate flow. The patients fasted during each functional study, and they received no drugs except low doses of subcutaneous insulin, if necessary. The kinetic study was done at least 30 days after any episode of peritonitis. The presence of peritoneal inflammation was determined by performing cell counts on the peritoneal effluent, and peritonitis was defined as the presence of >100 white blood cells/ μ l with $>50\%$ polymorphonuclear cells. Net UF rate (ml) was estimated by the net negative balance (weighing the bag after drainage), using a 213.86% glucose exchange during 4 h of dwell time. This value represents mostly the convective transport capacity. Residual renal function (RRF, ml/min) was estimated by the average of the renal urea and creatinine clearances.

In order to distinguish the evolution of the different parameters according to the type of peritoneal transport at baseline, we established five transport categories, according to the quintile distribution of the patients' initial Cr-MTAC, as follows: 1st quintile, Cr-MTAC <6.7 ; 2nd quintile, Cr-MTAC 6.7–8.6; 3rd quintile, Cr-MTAC 8.61–10.7; 4th quintile, Cr-MTAC 10.71–13.5; and 5th quintile, Cr-MTAC >13.5 . The correspondence between creatinine peritoneal equilibration test and MTAC quintiles is as follows: low transporters (<6.7 ml/min), low-average (6.71–8.6 ml/min), high-average (8.61–10.7 ml/min) and high transporters (>10.71 ml/min). For the last group, we distinguish between high and very high (>13.5 ml/min) in order to establish differences that facilitate the analysis.

In addition, we analysed separately the patients who had UF failure at baseline ($n=12$), as defined by Ho-dac-Pannekeet *et al.* [11]. The amount of glucose exchange solutions used was registered every month, and then it was averaged for the entire year. Excess use of hypertonic glucose was defined as the use of $>25\%$ of the total volume of dialysate of 3.86% glucose exchange solutions per day or $>50\%$ of 2.27% glucose solutions per day.

Statistical analysis

Values are expressed as the mean \pm SD, and a $P < 0.05$ was considered statistically significant. The χ^2 test was used to compare proportions, and the Student *t*-test to compare means. A two-way repeated measures analysis of variance (ANOVA) was used. A 'post hoc' test was performed using the Bonferroni approach.

Results

All patients

We studied 249 patients (47% men, 53% women) with a mean age of 51.9 ± 16 years (range 10–85). Of them, 24% had diabetes (25% of them type I diabetes mellitus). Their primary kidney diseases were: diabetic nephropathy in 54 patients, tubulo-interstitial nephritis in 50, chronic glomerulonephritis in 36, nephroangiosclerosis in 34, systemic in 25, polycystic renal disease in 19, vascular in seven, hereditary in three, other in two and unknown in nine. All patients were treated with CAPD and used glucose-based dialysis solutions during the study. Of the cohort, 34 patients (13.6%) used an excess of glucose dialysis solutions during the first year on CAPD. In all, 88 patients (35%) had some episode of peritonitis during their first year on CAPD, with a mean of 5.9 ± 4.6 days of peritoneal inflammation (range 1–25); 49 patients had >4 accumulated days of peritonitis during the study period. No patient received icodextrin.

During the first year on CAPD, the peritoneal transport of low molecular weight solutes decreased and the UF rate showed a significant increase (Table 1). There was an inverse linear correlation between Cr-MTAC and UF at the beginning of treatment ($r = -0.14$, $P = 0.019$) and their values after 12 months ($r = -0.24$, $P = 0.000$). No significant differences in the evolution of peritoneal transport were found when adjusted for age, gender or diabetes status. Men started CAPD with significantly higher U-MTAC than women (23.7 ± 8.3 vs 21.8 ± 7.2 , $P = 0.046$). Both sexes showed the same tendency in the evolution of peritoneal function parameters (data not shown). There were no differences between diabetic and non-diabetic patients in the evolution of peritoneal parameters: U-MTAC decreased in both groups (from 24.1 ± 7 to 22.4 ± 6 in

Table 1. The evolution of the parameters of peritoneal function during the first year on CAPD

	Baseline	12 months	<i>P</i>
Residual renal function (ml/min)	3.9 ± 2.8	2.4 ± 2.2	0.000
U-MTAC (ml/min)	22.7 ± 7.8	20.7 ± 6.6	0.000
Cr-MTAC (ml/min)	10.5 ± 5.3	10.1 ± 4.6	0.28
Ultrafiltration (ml/4 h)	923 ± 359	987 ± 341	0.001

U-MTAC = peritoneal mass transfer area coefficient of urea; Cr-MTAC = peritoneal mass transfer area coefficient of creatinine.

diabetics, and from 22.3 ± 8 to 20.2 ± 6 in non-diabetics, NS), as did Cr- MTAC (from 11 ± 5 to 10.5 ± 4 in diabetics, and from 10.3 ± 5 to 10 ± 4.7 in non-diabetics, NS). UF capacity increased both in diabetics (from 957 ± 349 to 995 ± 332) and in non-diabetics (from 913 ± 363 to 987 ± 343), but no significant differences were found between them.

Grouped according to initial Cr-MTAC

When we analysed the results according to the Cr-MTAC at baseline (Figure 1), we observed a regression-to-mean phenomenon of peritoneal transport parameters. Patients with MTAC-Cr >13.5 at baseline (5th quintile) showed a significant decrease of U-MTAC and Cr-MTAC. In contrast, patients with the lowest basal Cr-MTAC (1st quintile) had significant increases of both MTAC values after the first year. A significant increase of UF capacity and a decrease of RRF were found in all groups, with no differences between the different groups.

Patients with initial UF failure

Of the cohort, 12 patients (4.8%) started CAPD with UF failure and their UF capacity increased significantly after the first year on CAPD (from 312.5 ± 77.2 to 575 ± 246 ml, $P=0.005$). Both U-MTAC (from 26.7 ± 8.9 to 21.1 ± 7.6 , $P=0.06$) and Cr-MTAC (from 15.1 ± 4.8 to 11.2 ± 4.5 ml/min, $P<0.041$) decreased during this period, as did their RRF (from 4.5 ± 2.4 to 3.3 ± 2.7 ml/min, $P<0.07$). Only two patients remained with UF failure at the end of the year.

Excess use of hypertonic glucose solutions

Except for a significantly higher decrease of RRF in those who used an excess of hypertonic glucose (from 4.3 ± 2.9 to 2.1 ± 1.6 vs 3.8 ± 2.7 to 2.4 ± 0.3 , $P=0.035$), we found no correlation between the excess use of hypertonic glucose solutions and the evolution of peritoneal function parameters.

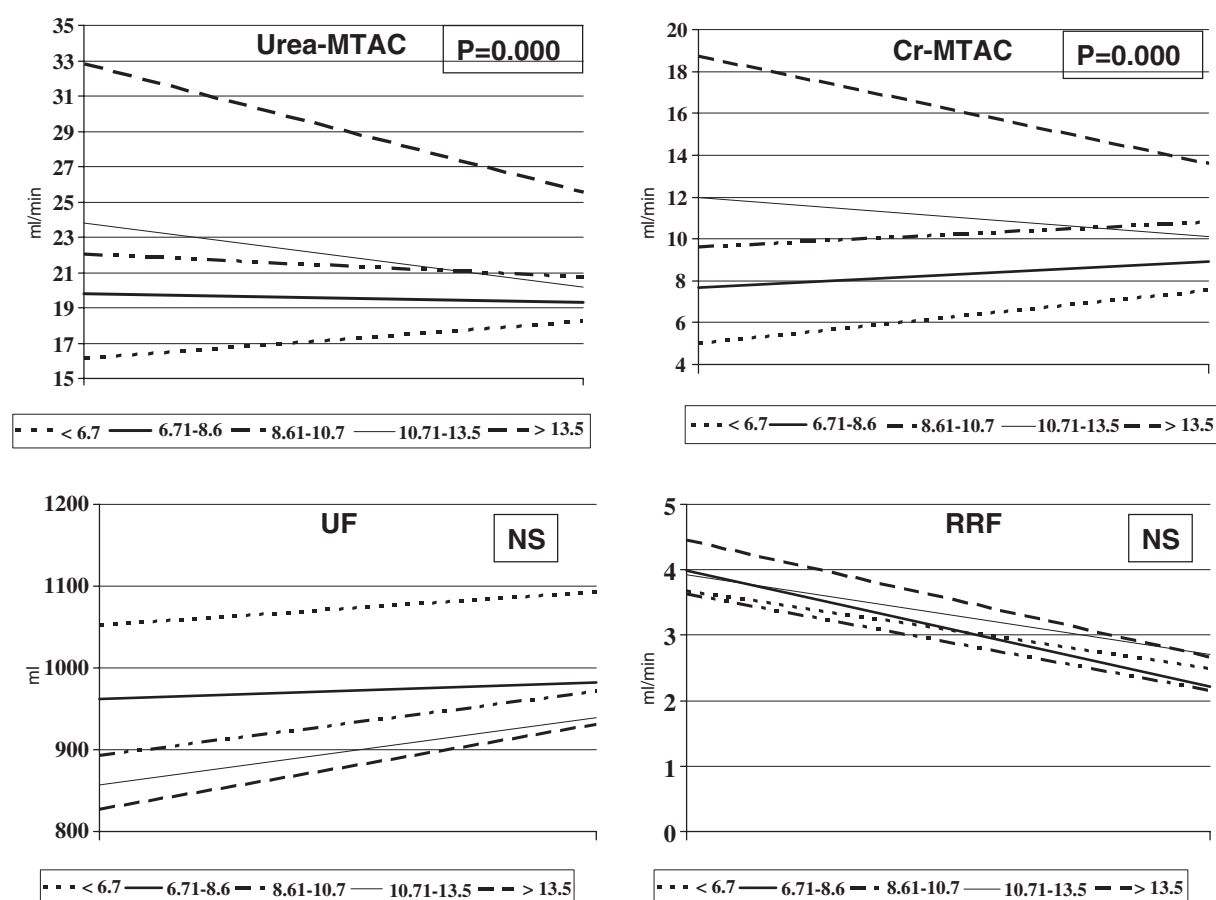


Fig. 1. The parameters of peritoneal function according to the initial Cr-MTAC category. 1st quintile, Cr-MTAC <6.7 ; 2nd quintile, Cr-MTAC 6.71–8.6; 3rd quintile, Cr-MTAC 8.61–10.7; 4th quintile, Cr-MTAC 10.7–13.5; and 5th quintile, Cr-MTAC >13.5 . The P -value expresses the differences between groups in the comparison of the gradients. *Post hoc* analysis of U-MTAC showed statistically significant ($P<0.05$) differences when each subgroup is compared with each of the others, except for 1st vs 2nd quintile, 2nd vs 3rd, 2nd vs 4th and 3rd vs 4th. *Post hoc* analysis of Cr-MTAC showed statistically significant differences ($P<0.05$) when each subgroup is compared with each of the others, except for 3rd vs 4th quintile.

Influence of peritonitis

The characteristics of patients with and without peritonitis are shown in Table 2. The evolution of U-MTAC and RRF was not significantly different in patients with or without peritonitis during the first year on CAPD (Figure 2). The Cr-MTAC decreased in the patients without peritonitis, while the patients who had some episodes of peritonitis showed an increase of Cr-MTAC, which was higher in patients with >4 accumulated days of peritonitis. These differences were not statistically significant. However, there was a significant difference in Cr-MTAC values after the first year between the patients with and without

peritonitis (11.1 ± 5 vs 9.5 ± 4.2 , $P < 0.01$). The patients with >4 days of peritonitis showed no significant change in UF capacity, in contrast to the increase of UF capacity found in patients who had <4 days of, or no, peritonitis.

Discussion

During the first year on CAPD, we found a tendency for low molecular weight solute transport to decrease and UF capacity to increase. UF failure is one of the major causes of drop-outs among PD patients. It has been reported that some long-term PD patients lose UF capacity and develop an increase in small solute transport [3,5]. Those changes in peritoneal kinetics appear after the second or third years of treatment. However, the peritoneal membrane function of most patients remains stable with time on PD [1,2]. In the study by Selgas *et al.* [1], 80% of patients showed mild or no changes in peritoneal function during PD. Blake *et al.* [2] observed that >70% of patients maintain a stable peritoneal function at 12 months, while only 3% show a decrease in D/P creatinine. Differing follow-ups

Table 2. The characteristics of patients with and without peritonitis

	Peritonitis (<i>n</i> = 88)	No peritonitis (<i>n</i> = 161)	<i>P</i>
Age (years)	52.7 ± 14	51.6 ± 16	NS
Gender (M/F)	44%/56%	48%/52%	NS
Diabetes	22.7%	24.4%	NS
Excess use of hypertonic glucose	22.7%	12.4%	<0.05

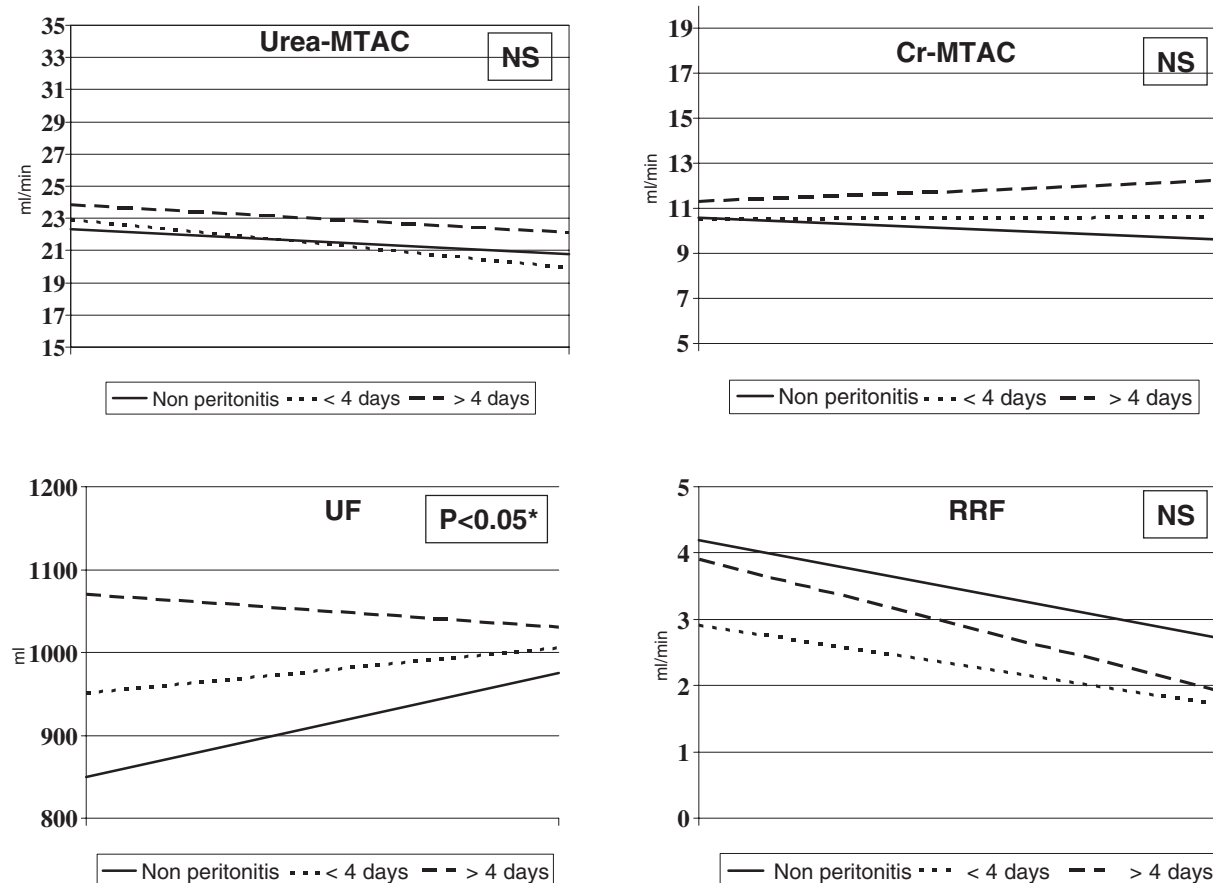


Fig. 2. The parameters of peritoneal function of patients without peritonitis, and of those with less, or more, than 4 days of peritonitis. The *P*-value expresses the differences between groups in the comparison of the gradients. None of the parameters showed significant differences when patients with and without peritonitis were compared. * $P = 0.037$ when comparing patients with <4 days of peritonitis with those with a total of >4 days of peritonitis.

and variability in the definition of peritoneal membrane failure may be the reasons for these discrepancies. The results of short-term studies are still controversial. Our findings agree with those of some previous studies [5,12], but conflict with others [2–4]. Struijk *et al.* [5] reported that, 4 months after the beginning of PD, the patients showed lower net UF and higher small solute transport than in the first month. In contrast, Davies *et al.* [3] found a significant increase of D/P creatinine, associated with a loss of UF capacity after 6 months on PD, and a stabilization of parameters of peritoneal function during the next 30 months. Chung *et al.* [4] have described the initial increase in D/P creatinine and the concomitant decrease in net UF after the first year on PD in >70% of patients. All these studies have employed the D/P creatinine ratio to analyse peritoneal transport kinetics, a less sensitive marker than the MTAC value used in our study. In addition, we analysed the evolution over time of peritoneal transport separately, according to its baseline status. When we took into account the initial Cr-MTAC, we found a trend towards a normalization of peritoneal transport parameters during the first 12 months on CAPD, independently of the initial status. Moreover, the group of patients with the highest transport at the beginning of treatment (Cr-MTAC >13.5) showed a significant decrease of small molecule transport and also an increase of UF capacity during the first year on CAPD. This may indicate an initial adaptation of the peritoneal membrane to PD fluids with a decrease of vascular surface area. Davies *et al.* [13] have previously reported that longitudinally the changes over time in solute transport vary according to the initial status of transport. They observed that the increase in solute transport occurs mainly in patients with low transport at baseline. Lo *et al.* [12] obtained similar results. They found a decrease in solute transport in high transport patients, but an increase in initially low transporters. The higher rate of drop-outs from PD among high transporters has been proposed as the possible reason for the tendency of small solute transport to increase.

There is agreement on the fact that the loss of UF capacity increases with time on PD. The main factor associated with the decrease of UF capacity is the increase in small solute transport. As shown in Figure 1, the patients from all groups showed a significant increase in UF capacity during the first 12 months, independently of their type of peritoneal transport at baseline. In addition, the patients with UF failure at baseline (UF <400 ml/4 h 3.86%) also showed a significant increase of UF capacity during the year, with only two patients remaining with UF failure after the year. We have found that significant inter-patient differences exist, but we believe that a water transport abnormality manifest when beginning PD does not always presage subsequent UF failure. However, longer follow-ups of these patients are needed to confirm our findings. An adaptive process during the early stages of the treatment takes place in PD patients, with a decrease or increase of peritoneal

surface area, depending on the number of capillaries perfused during the contact of dialysis solutions with the peritoneal membrane. Our results lead us to hypothesize that the first year is a stage during which adaptation occurs to the vasoactive processes that occur during PD. The PD patients whose UF failure persisted after the first year are those with inherent UF failure, and they reflect the true inability of the peritoneum to adapt, in their cases, to the glucose of the dialysate.

When we analysed the possible causes of the changes in peritoneal transport, we analysed the main risk factors described, such as chronic exposure to bioincompatible dialysis solutions and peritonitis. Since we included in the study only patients treated with glucose exchange solutions, a selection bias cannot be excluded. Glucose has been described as the main cause of peritoneal damage [14]; however, a vicious circle exists, because higher solute transport induces higher use of hypertonic glucose exchange solutions, and this also induces higher small solute transport. In the present study, the amount of glucose used was not related to changes in peritoneal transport during the first year on CAPD. It is possible that the follow-up was too short to reveal the functional changes that are expected to occur after prolonged exposure to high concentrations of glucose. In contrast to our findings, Davies *et al.* [15] have found that early exposure to large amounts of hypertonic glucose solutions preceded the functional abnormalities of the peritoneum in long-term PD patients. Previous studies reported by Selgas *et al.* [16] showed that the patients who developed early UF failure had a higher prevalence of diabetes and also had larger glucose loads since their second years on PD than the patients who did not. Similar findings have been reported by Chung *et al.* [4], with a direct correlation between the amount of glucose in the dialysate and changes in peritoneal transport. In our series, water and small solute transport showed no correlation with diabetes status. It has been stated that diabetics have higher solute transport [17,18] in association with a higher effective surface area [19], but in the present study whether or not a patient had diabetes did not influence the subsequent evolution of peritoneal transport. This may indicate only that diabetic changes do not appear early in the evolution. However, diabetics showed higher initial RRF and higher loss of RRF during the first year on CAPD, a loss that may be due to their starting on PD earlier.

In our series, the most important factor influencing the short-term peritoneal kinetics was the presence of peritonitis, which during the first year on CAPD had a deleterious effect on the peritoneal transport of water and small solutes. The patients with some peritonitis, in contrast to those without, showed an increase of Cr-MTAC. This indicates that, in the early stages of PD, inflammation may have induced structural changes in the peritoneum, such as an increase of the effective vascular surface area, which alters peritoneal small solute transport. In contrast, the impact of

peritonitis on water transport was only detected in patients with >4 accumulated days of peritonitis. These findings concur with those obtained in long-term PD patients [3,10]. Blake *et al.* [2] previously have reported the association between peritonitis and an increase of peritoneal transport. Fu  h  ller *et al.* [20] have also found that patients with histories of peritonitis showed an increased small solute transport. However, when they considered the incidence of peritonitis, no significant differences were found when comparing that group with those who had no peritonitis. In addition, as previously described [3], we too have found that the severity of peritoneal inflammation shows a direct relationship to the degree of the functional alteration.

In summary, there is a tendency toward normalization in peritoneal transport parameters during the first year on CAPD, mainly a decrease of small solute transport and an increase of UF capacity. These initial peritoneal changes are mainly influenced by peritonitis, but not by an early exposure to higher amounts of glucose in PD solutions.

Conflict of interest statement. None declared.

References

- Selgas R, Bajo MA, Paiva A *et al.* Stability of the peritoneal membrane in long-term peritoneal dialysis patients. *Adv Ren Replace Ther* 1998; 5: 168–178
- Blake PG, Abraham G, Sombolos K *et al.* Changes in peritoneal membrane transport rates in patients on long term CAPD. *Adv Perit Dial* 1989; 5: 3–7
- Davies SJ, Bryan J, Phillips L, Russell GI. Longitudinal changes in peritoneal kinetics: the effects of peritoneal dialysis and peritonitis. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 498–506
- Chung SH, Heimbürger O, Stenvinkel P, Bergström J, Lindholm B. Association between inflammation and changes in residual renal function and peritoneal transport rate during the first year of dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 2240–2245
- Struijk DG, Krediet RT, Koomen GC, Boeschoten EW, Hoek FJ, Arisz L. A prospective study of peritoneal transport in CAPD patients. *Kidney Int* 1994; 45: 1739–1744
- Davies SJ, Phillips L, Russell GI. Peritoneal solute transport predicts survival on CAPD independently of residual renal function. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 962–968
- Wang T, Heimbürger O, Waniewski J, Bergström J, Lindholm B. Increased peritoneal permeability is associated with decreased fluid and small-solute removal and higher mortality in CAPD patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 1242–1249
- Churchill DN, Thorpe KE, Nolph KD, Keshaviah PR, Oreopoulos DG, Page D. Increased peritoneal membrane transport is associated with decreased patient and technique survival for continuous peritoneal dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 1285–1292
- Ates K, Nergizoglu G, Keven K *et al.* Effects of fluid and sodium removal on mortality in peritoneal dialysis patients. *Kidney Int* 2001; 60: 767–776
- Selgas R, Bajo MA, Fernández-Reyes MJ *et al.* Functional longevity of the human peritoneum. For how long is chronic peritoneal dialysis possible? Results of a prospective medium long-term study. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 64–73
- Ho-dac-Pannekeet M, Atasever B, Struijk D, Krediet RT. Analysis of ultrafiltration failure in peritoneal dialysis patients by means of standard peritoneal permeability analysis. *Perit Dial Int* 1997; 17: 144–150
- Lo WK, Brendolan A, Proward BF *et al.* Changes in the peritoneal equilibration test in selected chronic peritoneal dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1994; 4: 1466–1474
- Davies SJ, Phillips L, Griffiths AM, Russell LH, Naish PF, Russell GI. What really happens to people on long-term peritoneal dialysis? *Kidney Int* 1998; 54: 2207–2217
- Krediet RT. The peritoneal membrane in chronic peritoneal dialysis patients. *Kidney Int* 1999; 55: 341–356
- Davies SJ, Phillips L, Naish PF, Russell GI. Peritoneal glucose exposure and changes in membrane solute transport with time on peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1046–1051
- Selgas R, Bajo MA, Castro MJ *et al.* Risk factors responsible for ultrafiltration failure in early stages of peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2000; 20: 631–636
- Selgas R, Madero R, Muñoz J, Huarte E, Ri  n  n C, Miguel JL. Functional peculiarities of the peritoneum in diabetes mellitus. *Dial Transplant* 1988; 17: 419–436
- Churchill DN, Thorpe KE, Nolph KD, Keshaviah PR, Oreopoulos DG, Page D. Increased peritoneal membrane transport is associated with decreased patient and technique survival for continuous peritoneal dialysis patients. The Canada–USA (CANUSA) Peritoneal Dialysis Study Group. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 1285–1292
- Plum J, Hermann S, Fu  h  ller A *et al.* Peritoneal sclerosis in peritoneal dialysis patients related to dialysis settings and peritoneal transport properties. *Kidney Int* 2001; 59: 42–47
- Fu  h  ller A, Zur Nieden S, Grabensee B, Plum J. Peritoneal fluid and solute transport: influence of treatment time, peritoneal dialysis modality, and peritonitis incidence. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1055–1060

Received for publication: 8.6.04

Accepted in revised form: 12.1.05

5.5.- CAPÍTULO 5

La historia natural de la función del peritoneo humano en la era de las soluciones bioincompatibles. Resultados de un estudio de 30 años de seguimiento unicéntrico y prospectivo.

M-José Fernández-Reyes¹, M-Auxiliadora Bajo², Gloria Del Peso², Marta Ossorio², Raquel Díaz², Rafael Selgas².

1Servicio de Nefrología del Hospital General de Segovia.

2Servicio de Nefrología del Hospital Universitario La Paz.

En proceso de revisión American Journal of Nephrology enviado 31 Mayo 2011

Índice impacto: 3.48

PRINCIPALES HALLAZGOS CAPITULO 5

En este trabajo se incluyen 275 pacientes incidentes en diálisis peritoneal que tienen al menos dos evaluaciones peritoneales una basal y otra al año y que son seguidos prospectivamente hasta el fin de la DP. Los pacientes son agrupados según puntos de partida y analizada la influencia de las peritonitis y el abuso de glucosa en los diferentes momentos de la DP. Los principales resultados los podemos dividir en dos grandes grupos:

1-Los relacionados con la supervivencia de la técnica:

1.1.- Confirmamos que las características de transporte basal no influyen en la supervivencia de la técnica.

1.2.- El fallo de membrana tiene una baja incidencia y no se correlaciona con las características de transporte inicial pero si con los valores del primer año.

1.3.- El paso a HD está fundamentalmente condicionado por la edad y el número de peritonitis

2- Los relacionados con la evolución del transporte peritoneal:

2.1.- Durante el primer año observamos una disminución de la permeabilidad y un aumento de la UF fundamentalmente en pacientes

con AT y fallo de UF inherentes. A partir del 4-5^a año de manera global observamos un aumento de MTCcr y una disminución de la UF cuando se compara con los valores de 1^o-2^a año.

2.2.- El tipo de transporte inicial sólo influye en la evolución en los dos primeros años donde los transportadores de los dos extremos tienden a confluir (AT disminuye y los bajos transportadores aumentan) . A largo plazo el tipo de transporte inicial no influye en el transporte final

2.3.- Las peritonitis que ocurren en el primer año, incluso las leves, invierten la tendencia a disminuir el MTCcr de los dos primeros años. Las peritonitis en estadios tardíos son las principales condicionantes del paso a HD, también por alteración de la membrana.

2.4.- El abuso de glucosa se confirma como un factor de riesgo de desarrollo de AT adquirido y el uso de icodextrina como un factor protector del mismo.



The natural history of human peritoneal function during the era of bioincompatible solutions: results of a unicenter, prospective, 30- year follow-up study.



Journal:	<i>American Journal of Nephrology</i>
Manuscript ID:	Draft
mstype:	Patient Oriented, Translational Research
Date Submitted by the Author:	n/a
Complete List of Authors:	Fernandez-Reyes, M ^a José; Hospital general Segovia, Nephrology Bajo, María Auxiliadora; Hospital Universitario la Paz, Nephrology Del Peso, Gloria; Hospital Universitario la Paz, Nephrology Ossorio, Marta; Hospital Universitario la Paz, Nephrology Díaz, Raquel; Hospital Universitario la Paz, Nephrology Carretero, Beatriz; Hospital Universitario la Paz, Nephrology Selgas, Rafael; Hospital University La Paz; Hospital Universitario la Paz, Nephrology
Keywords:	peritoneal dialysis, outcomes, peritoneal membrane, peritonitis , Bioincompatible solutions
Note: The following files were submitted by the author for peer review, but cannot be converted to PDF. You must view these files (e.g. movies) online.	
documento principal AJN.doc	

Table 1. Demographic and baseline peritoneal function characteristics of the complete series

	All patients (n=403)	Patients included in the follow up study (n=275)	Patients with five years on PD (n=38)	Significance
Age (years)	52.9±15.6	52.5±15.4	48.9±14.6	ns
Gender (% Male)	52.9%	50.5%	44.7%	ns
% Diabetics	25.8%	23.2%	26.4%	ns
Proceeding from HD (%)	52 (12.9%)	34 (12.4%)	4(10.5%)	ns
Cr-MTC (ml/min)	10.6±5.0	10.7±5.3	10.8±5.9	ns
Urea MTC (ml/min)	23.3±7.5	23.2±7.9	23.4±7.4	ns
Ultrafiltration Capacity (ml/4h)	881±351	899±397	930±400	ns
Urea-MTC/Cr-MTC ratio	2.5±1.0	2.4±0.9	2.5±1.1	ns
Residual Renal Function (ml/min)	4.1±2.8	4±2.8	3.4±2.6	ns

HD :hemodialysis, MTC: mass transfer coefficient , Cr=Creatinine

For Peer Review

Figure 1A

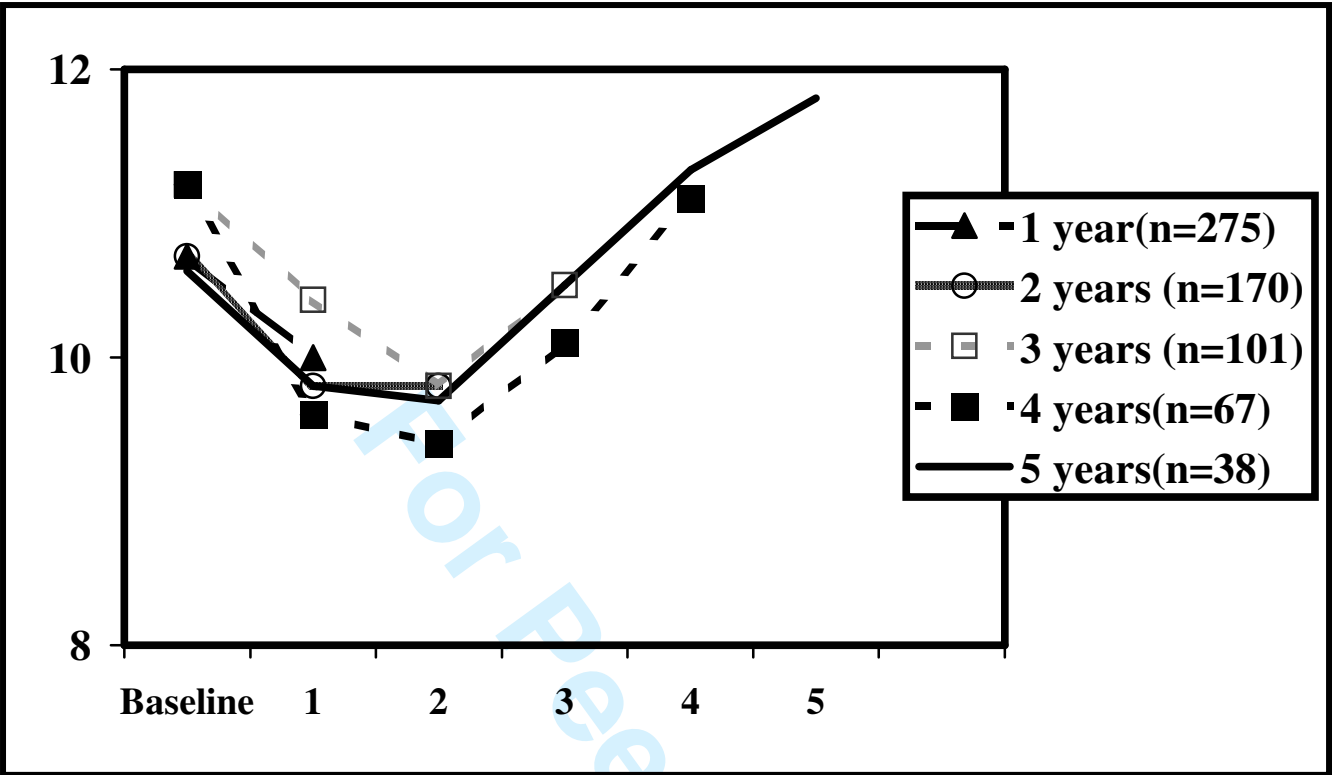


Figure 1B

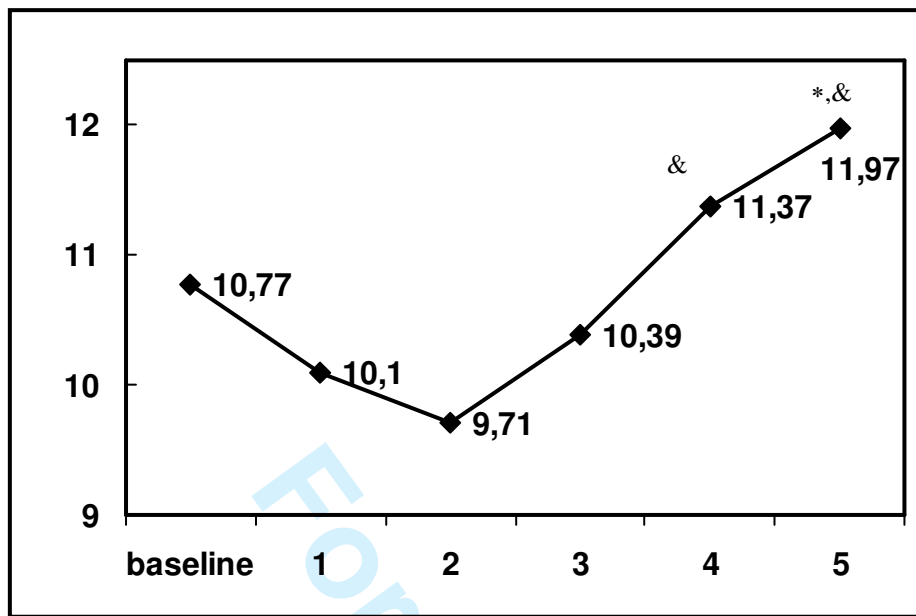


Figure 2

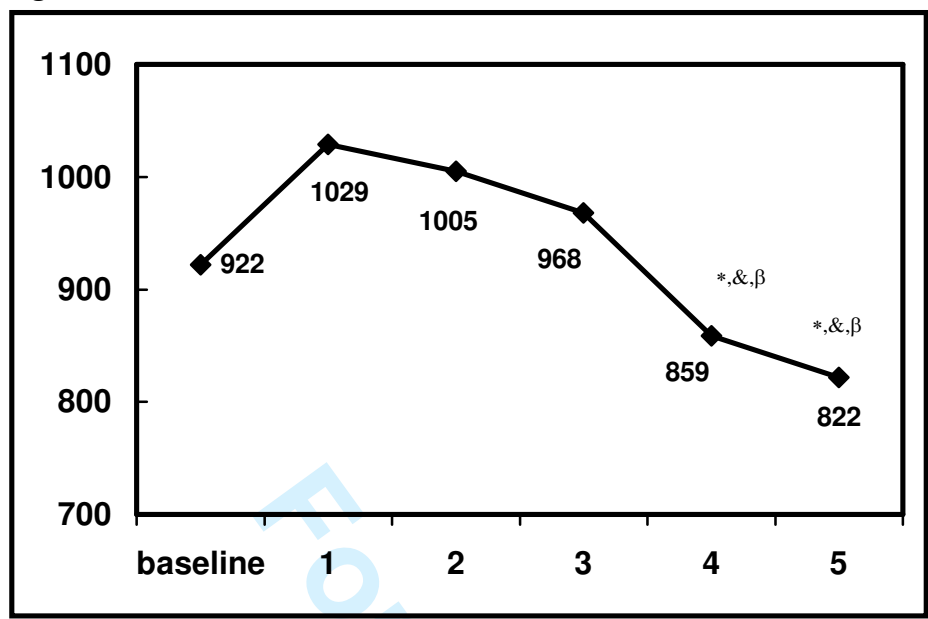


Figure 3

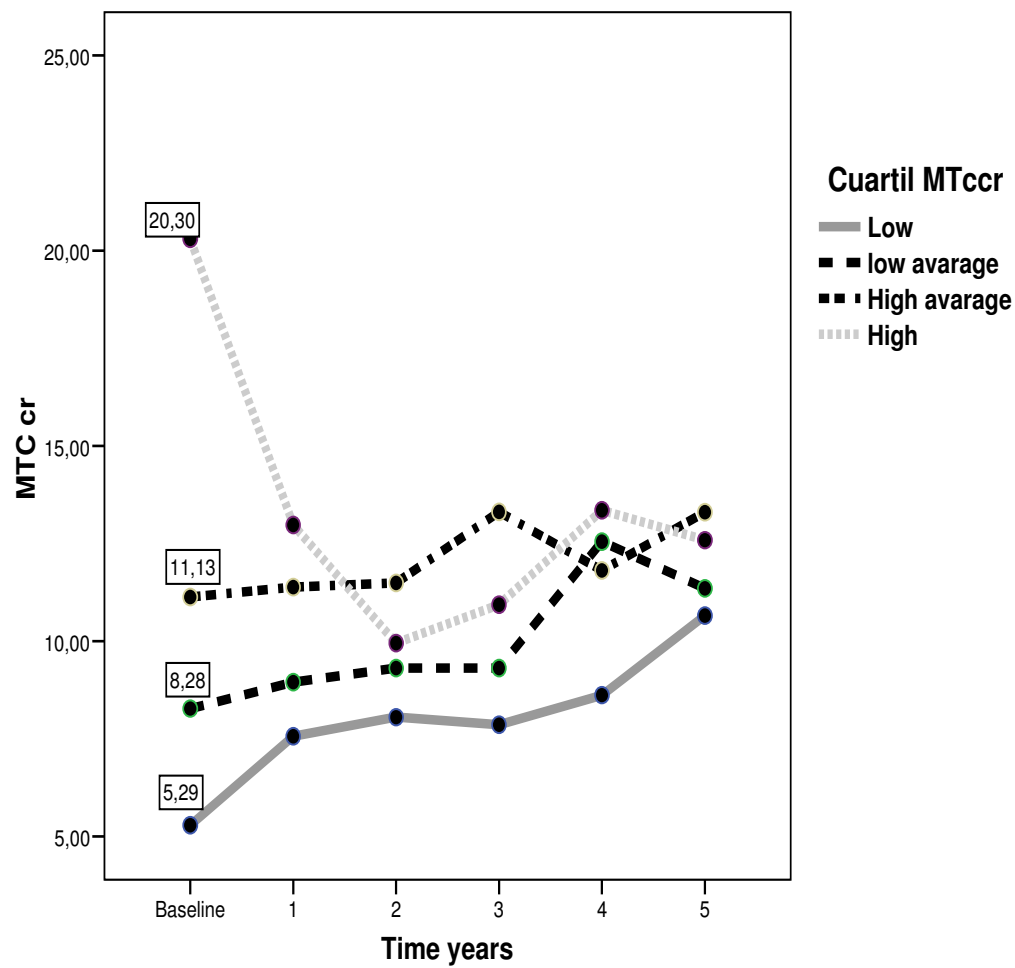
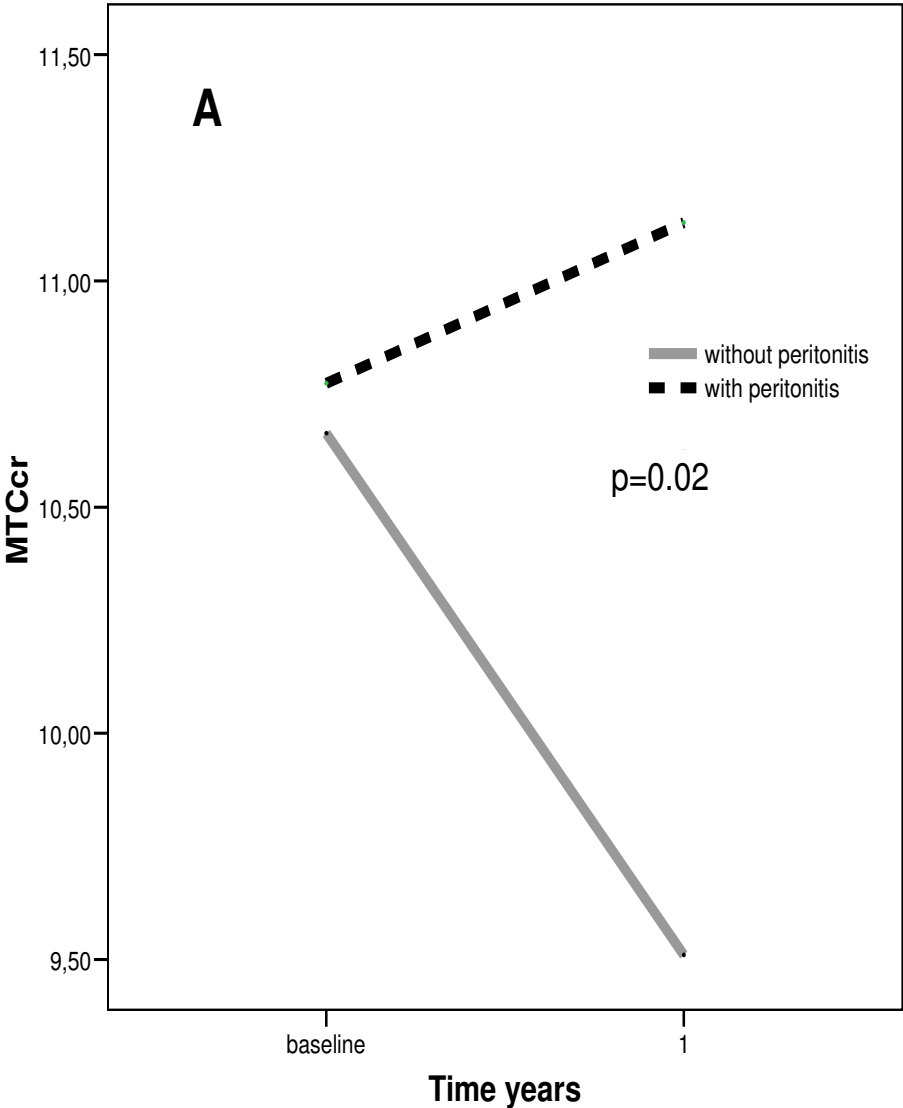


Figure 4



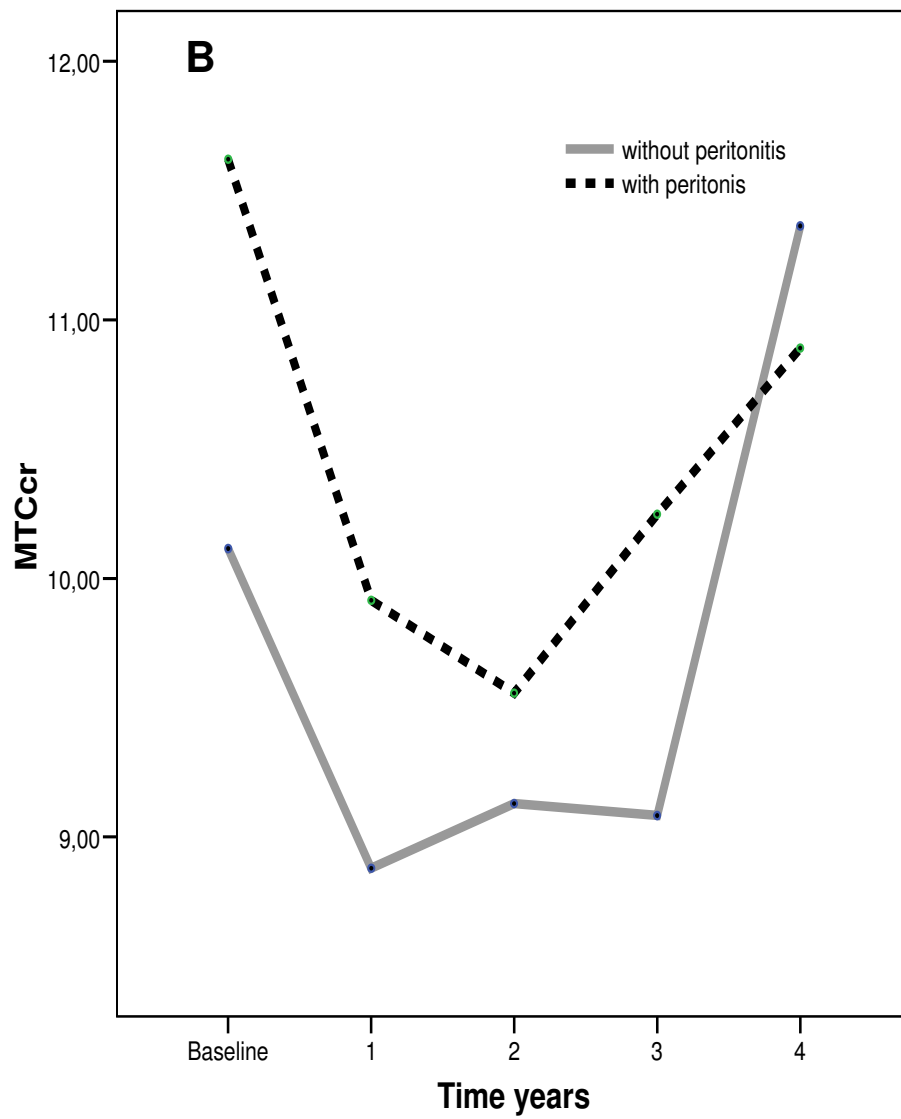


Figure 5

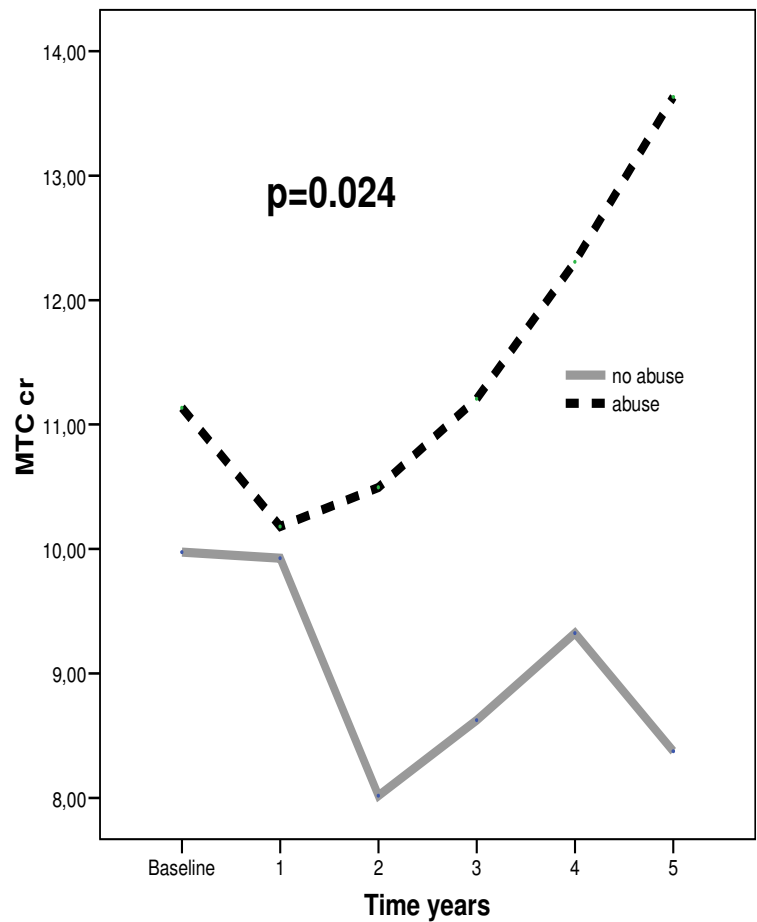


Figure 6.

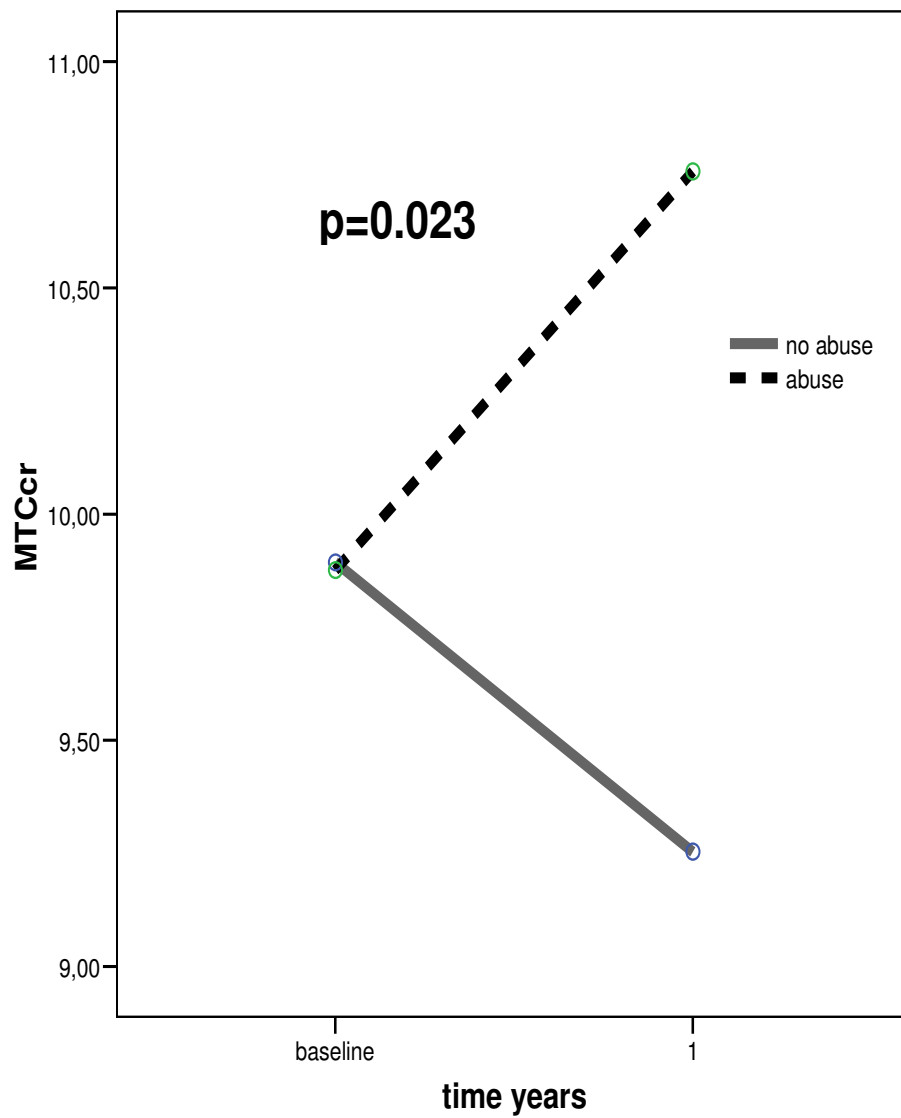
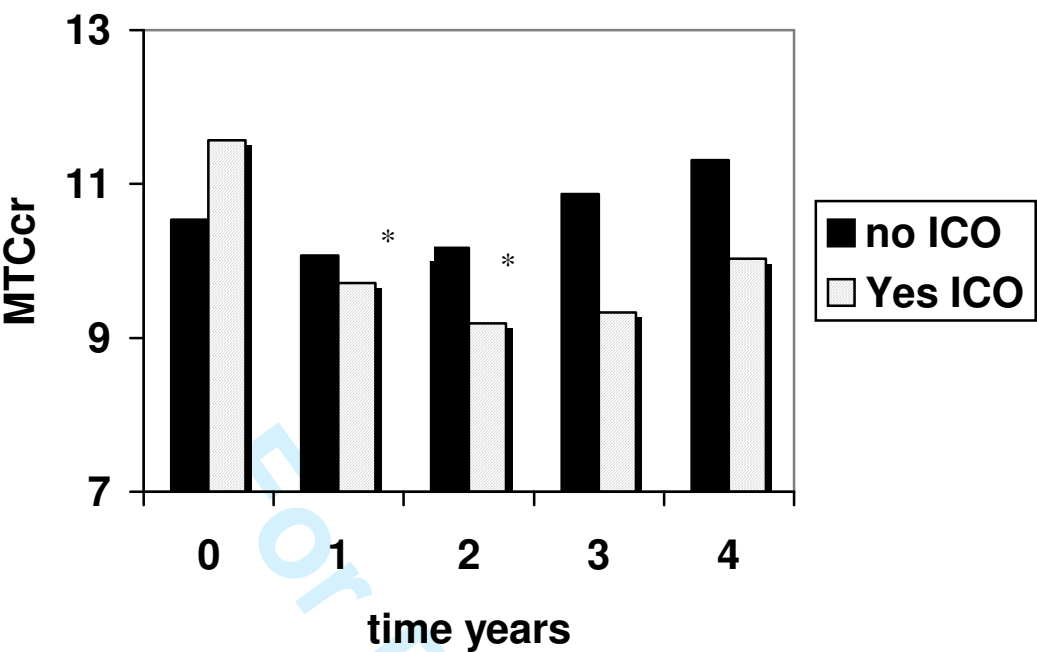


Figure 7



5.6.- CAPÍTULO 6

Efecto del uso de icodextrina de inicio sobre la permeabilidad peritoneal

María-José Fernández Reyes¹, María-Auxiliadora Bajo², Gloria del Peso², Teresa Olea², Rafael Sánchez-Villanueva², Manuel Heras¹, Rosa Sánchez¹ y Rafael Selgas².

¹Servicio de Nefrología del Hospital General de Segovia.

²Servicio de Nefrología del Hospital Universitario La Paz.

Publicado en: Nefrología 2009;29(2):130-135.

Índice de impacto: 0.53

PRINCIPALES HALLAZGOS DEL CAPITULO 6

En este trabajo analizamos un grupo de 56 pacientes incidentes en DP que utilizan un intercambio de icodextrina desde el inicio de la terapia. Se realiza cinética peritoneal basal (determinando MTCcr y PET) cada 6 meses hasta los dos años. Se analiza la evolución de la permeabilidad según los cuartiles de MTCcr basal y se compara con el grupo histórico del capítulo 4. Los principales hallazgos de este capítulo son :

1.- Al igual que en los pacientes que se dializan exclusivamente con soluciones de glucosa ricas en PDGs, descritos en capítulo 4 y 5, ocurre un disminución del transporte en el primer año fundamentalmente en el grupo de pacientes con AT inherente.

2.- El descenso de MTCcr es significativo y de mayor magnitud que el del grupo "histórico".

En conclusión y como aportación a los objetivos en este capítulo no sólo se confirma el efecto protector sobre el desarrollo de AT por parte la icodextrina que ya se adelantaba en el capítulo 5, sino que además mostramos la utilidad de tener un grupo histórico de comparación y poder demostrar las ventajas de las nuevas soluciones.

Ver comentario editorial en página 99

Efecto del uso de icodextrina de inicio sobre la permeabilidad peritoneal

M.J. Fernández-Reyes¹, M.A. Bajo², G. del Peso², T. Olea², R.I. Sánchez-Villanueva², E. González², M. Heras¹, R. Sánchez¹, R. Selgas²

¹Hospital General de Segovia. Segovia. ²Hospital Universitario La Paz. Madrid

Nefrología 2009;29(2):130-135.

RESUMEN

La permeabilidad peritoneal es diferente entre sujetos al inicio de la Diálisis Peritoneal (DP) y puede aumentar con el tiempo en la técnica. Este último fenómeno está condicionado por las peritonitis, la biocompatibilidad de los líquidos de diálisis y el abuso de glucosa como agente osmótico. **Objetivo:** evaluar si el uso de icodextrina desde el inicio de la DP afecta a la evolución de la permeabilidad peritoneal. **Pacientes y métodos:** incluimos 56 pacientes incidentes en DP (edad media: $48,3 \pm 14$; 62,5% varones; 17,9% diabéticos) que utilizan desde el inicio un cambio con icodextrina. Se les realizó una cinética peritoneal basal y cada seis meses, determinando la relación D/P creatinina (D/P cr) y los coeficientes de transferencia de masa de urea (MTC urea) y creatinina (MTC cr). La evolución de los MTC cr en el primer año se comparó con un grupo «histórico» de 249 pacientes que desde el inicio de la DP habían utilizado exclusivamente glucosa. **Resultados:** la permeabilidad peritoneal determinada por MTC cr, MTC urea y D/P cr descendió durante los primeros 12 meses ($11,7 \pm 5,7$ vs. $8,1 \pm 3,1$; $23,5 \pm 7,3$ vs. $18,9 \pm 3,8$; $0,72 \pm 0,09$ vs. $0,67 \pm 0,08$, respectivamente), manteniéndose posteriormente estable. Los pacientes con Alto Transporte (AT) peritoneal basal (cuartil mayor de MTC cr) presentaron una mayor disminución de MTC cr a lo largo del primer año. El descenso del MTC cr al inicio y tras doce meses de DP usando icodextrina fue significativamente mayor ($p < 0,001$) que el obtenido en el grupo «histórico» que sólo usaba glucosa ($10,5 \pm 5,3$ vs. $10,1 \pm 4,6$). Los pacientes con AT peritoneal basal (cuartil mayor de MTC cr) son los que presentaron una mayor disminución de MTC cr a lo largo del primer año. **Conclusión:** el uso de icodextrina al inicio de la DP podría ayudar a corregir la alta permeabilidad basal en los primeros meses de diálisis. Las cinéticas realizadas a los 6 y 12 meses tras el inicio de diálisis son más representativas de la función peritoneal a largo plazo que las basales.

Palabras clave: Icodextrina. Diálisis. Permeabilidad peritoneal.

ABSTRACT

*Peritoneal permeability differs between patients at the time of starting peritoneal dialysis (PD) and it can increase along with time on the technique. This fact is related to peritonitis, the biocompatibility of the dialysis fluids and the use of glucose as osmotic agent. The aim of the present study was to evaluate if the use of one exchange a day of icodextrine from the time of DP initiation affects the evolution of peritoneal permeability. **Patients and methods:** 56 patients starting PD (mean age: $48,3 \pm 14,0$; 62,5% males; 17,9% diabetics) that used one exchange a day with icodextrine from the time of starting PD. We performed a peritoneal transport kinetic study at the time of starting PD and then every 6 months during two years. We calculated the peritoneal mass transfer area coefficient of creatinine (Cr-MTAC) and urea (U-MTAC) as well as the D/P creatinine relationship (D/P Cr). As a control group we used the results of Cr-MTC of 249 patients that had used glucose as the only osmotic agent from the time of starting PD. **Results:** The peritoneal transport, calculated using Cr-MTC, U-MTC and D/P Cr, diminished at 12 months ($11,7 \pm 5,7$ vs. $8,1 \pm 3,1$; $23,5 \pm 7,3$ vs. $18,9 \pm 3,8$; $0,72 \pm 0,09$ vs. $0,67 \pm 0,08$; respectively), staying stable afterwards. We found that high transporters (HA) patients (higher quartile Cr-MTC) showed a higher diminution of Cr-MTAC along the first year of treatment. The diminution of Cr-MTAC after 12 months using icodextrine was significantly higher ($p < 0,001$) than the one observed in the control group that only used glucose as osmotic agent ($10,5 \pm 5,3$ vs. $10,1 \pm 4,6$). We found that high transporters (HA) patients (higher quartile Cr-MTC) showed a higher decrease of Cr-MTAC along the first year of treatment. **Conclusion:** the use of icodextrine at the time of starting PD might help to correct the high transport status observed in some patients during the first months of treatment. The peritoneal transport kinetic studies performed at 6 and 12 months after starting PD are more representative of the long term peritoneal transport characteristics of the patients than those performed at the time of starting PD.*

Key words: Icodextrine. Dialysis. Peritoneal permeability.

INTRODUCCIÓN

La DP ha demostrado ser una opción de tratamiento para la Insuficiencia Renal Crónica (IRC) con resultados a corto-

Correspondencia: M.^a José Fernández-Reyes Luis
Servicio de Nefrología.
Hospital General de Segovia. Segovia.
mfernandez@hgse.sacyl.es

medio plazo equivalentes o superiores a los de la Hemodiálisis (HD) en términos de supervivencia del paciente.¹⁻³ Al ser el peritoneo una membrana biológica que se expone de manera reiterada al contacto con líquidos no biocompatibles, sus características pueden ser diferentes entre pacientes ya desde el inicio de diálisis y variar a lo largo del tiempo. Aproximadamente un 20% de los pacientes en DP a medio-largo plazo desarrolla un estado de AT que conlleva un fracaso paralelo de transporte de agua o Ultrafiltración (UF).^{4,5} Esta situación, que definiremos como AT adquirido, se ha relacionado con una alta incidencia de peritonitis y con la duración de la DP, lo que sugiere que son la inflamación y la exposición persistente a un líquido de diálisis no fisiológico (pH ácido con lactato o alto contenido de glucosa) los principales factores patogénicos. El uso de polímeros de glucosa (icodextrina) como agente osmótico supone, al menos desde el punto de vista teórico, un factor que puede afectar a la evolución de la función peritoneal. En un trabajo basado en el estudio EAPOS se muestra cómo el uso de icodextrina, en pacientes prevalentes, se asocia con un menor aumento de la permeabilidad peritoneal con el tiempo en diálisis. Tras este hallazgo, se ha sugerido que el uso de icodextrina podría permitir una menor utilización de líquidos con alta concentración de glucosa, lo que ayudaría a preservar la función peritoneal, ya que se podrían conseguir altas UF en intercambios largos.⁶ Por otro lado, algunos autores observan que el uso de icodextrina, cuando se compara con soluciones convencionales, se asocia a un nivel reducido de Productos de Degradación de la Glucosa (PDG).⁷ En contra del hecho que la icodextrina pueda ayudar a preservar la función peritoneal, está que esta solución sigue conteniendo lactato y tiene un pH ácido^{5,2} y que algunos autores han sugerido que puede aumentar la inflamación peritoneal y, consecuentemente, la permeabilidad.⁸

El objetivo del presente trabajo es ver la evolución de la función peritoneal a corto-medio plazo en pacientes que inician DP utilizando un intercambio de icodextrina, y ver si su comportamiento difiere de nuestro grupo histórico que usa exclusivamente glucosa como agente osmótico y lactato como tampón.⁹

PACIENTES Y MÉTODOS

Se incluyen en el estudio 56 pacientes incidentes en el programa de DP entre febrero de 1998 y octubre de 2003. Todos utilizaban desde el inicio un cambio con icodextrina y el resto de los cambios con soluciones estándar de glucosa con lactato como *buffer* y pH ácido. Ocho pacientes (14,3%) se dializan con Diálisis Peritoneal Continua Ambulatoria (DPCA) y 48 (85,7%) con Diálisis Peritoneal Automática (DPA). A todos ellos se les realiza una cinética peritoneal basal (entre 4-6 semanas tras el inicio de

diálisis) y a lo largo de la evolución se repite el estudio cinético cada seis meses en los pacientes que continúan en DP, que fueron 49, 38, 23 y 11 pacientes a los 6, 12, 18 y 24 meses, respectivamente.

La cinética peritoneal se realizó según el protocolo estandarizado, utilizando un intercambio de cuatro horas con una bolsa de dos litros y con concentración de glucosa del 3,86%. Durante el estudio de función peritoneal los pacientes permanecían en ayunas y no se les administraba medicación, a excepción de bajas dosis de insulina subcutánea, si era necesario. Para medir la función difusiva se recogieron seis muestras del efluente peritoneal (en los minutos 0, 30, 60, 120, 180 y 240) y una de sangre. Con estas determinaciones, se calculó la relación D/P creatinina (D/P cr) descrita por Twardoski¹⁰ y los coeficientes de transferencia de masa de urea (MTC urea) y creatinina (MTC cr) según el modelo matemático descrito previamente.⁴ Con el fin de ver si la evolución de la permeabilidad peritoneal era diferente según el punto de partida, clasificamos a los pacientes en cuatro grupos: alto; promedio alto; promedio bajo y bajo, según los cuartiles del MTC cr, de nuestra población.

Para comprobar la función de las acuaporinas, se midió, a la hora de permanencia en la cinética, el cribado de sodio expresado como el porcentaje de disminución relativa del sodio con respecto al sodio inicial de 132 mmol/l, en las cinéticas realizadas a los 6 y 18 meses.

Se registró el número de peritonitis en cada período de seis meses y los días de inflamación acumulados en cada período de seis meses y totales.

Basal y semestralmente, se midió la Función Renal Residual (FRR) como promedio de aclaramiento de urea y creatinina, el KT/V y el aclaramiento semanal de creatinina.

Se registró el uso de Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECA), bloqueantes de los Antagonistas de Receptores de Angiotensina II (ARA II) y beta-bloqueantes.

El efecto sobre el MTC cr a los doce meses de usar icodextrina se comparó con un grupo «histórico» que inició diálisis en el Hospital la Paz entre 1980 y 2001 y usaba exclusivamente glucosa como agente osmótico y lactato como *buffer*, cuyos datos ya se han publicado.⁹

El análisis estadístico se realizó con el paquete estadístico SPSS11.0. Los valores se expresan como la media \pm SD. Una $p < 0,05$ se consideró como significación estadística. Utilizamos el test de χ^2 para comparar proporciones y la T-student para comparar medias. Realizamos análisis de medidas repetidas (ANOVA) y el test *post hoc* de Bonferroni.

RESULTADOS

La media de edad de los pacientes era de $48,3 \pm 14$ años (rango: 20-85), con un porcentaje de varones del 62,5% y un 17,9% de diabéticos. La causas de la IRC eran: 25% Glomerulonefritis (GN); 17,9% nefropatía tubulointersticial; 16,1% Diabetes Mellitus (DM); 16,1% sistémica; 8,9% poliquistosis; 7,1% nefroangiosclerosis; 7,1% no filiada; 1,8% vascular. El 45% de los pacientes utilizaba IECA, el 22% ARA II, y el 45% betabloqueantes. En la tabla 1 se muestran las características de la función peritoneal y las dosis de diálisis basales y repetidas semestralmente. Los MTC de creatinina y urea y el D/P cr descendieron de manera significativa con respecto a los basales a lo largo del primer año y, posteriormente, se estabilizaron. El cribado de sodio no varió entre los 6 y los 18 meses.

Los pacientes diabéticos también tenían mayor transporte inicial, MTC cr ($15,8 \pm 8,6$ vs. $10,8 \pm 3,4$; $p = ns$) y D/P cr ($0,78 \pm 0,11$ vs. $0,71 \pm 0,08$; $p = 0,03$). No encontramos diferencias en la evolución de la permeabilidad en el primer año entre diabéticos y no diabéticos. Tampoco encontramos diferencias significativas ni en las características basales ni en la evolución del transporte peritoneal entre pacientes tratados con DPCA y DPA (datos no mostrados). No encontramos diferencias en la evolución del MTC cr basal según el uso o no de IECA y/o ARA II a lo largo del primer año ($10,4 \pm 4,2$ a $7,4 \pm 2,7$ en los que usan IECA o ARA II y $11 \pm 5,3$ a $9,2 \pm 2,8$ en los que no los utilizaron). Sólo 12 pacientes (21,4%) tuvieron peritonitis en el primer año y sólo tres (5,3%) tuvieron más de cuatro días de peritonitis acumulados, no encontrándose diferencias significativas en la evolución de los MTC y D/P cr entre los pacientes que tuvieron o no peritonitis. Cuando se dividieron a los pacientes en cuatro categorías de tipo de transporte según los cuartiles de MTC cr basal, encontramos que

aquellos pacientes que tenían mayor permeabilidad peritoneal basal fueron los que presentaron una mayor disminución de MTC cr a lo largo del primer año (figura 1).

Cuando comparamos los resultados actuales con el grupo histórico, observamos que los pacientes del grupo histórico tenían mayor edad ($51,9 \pm 16$), había un mayor porcentaje de diabéticos (25%) y una mayor incidencia de peritonitis (35% de pacientes sufrieron una peritonitis en el primer año). No están registrados los datos de toma de IECA o ARA II en el grupo histórico, aunque es previsible que su uso fuese menor por la época que abarca este grupo (1980-2001). En ambos grupos icodextrina (actual) e histórico hubo un descenso del MTC cr en el conjunto de pacientes, entre el inicio y los doce meses de DP, pero en el grupo icodextrina ($11,7 \pm 5,7$ a $8,1 \pm 3$) éste fue significativamente mayor que el obtenido en el grupo histórico, que sólo usaba glucosa ($10,5 \pm 5,3$ vs. $10,1 \pm 4,6$) ($p < 0,001$).

Con el fin de poder comparar el comportamiento de los pacientes de ambos grupos, los dividimos según los quintiles basales de MTC cr descritos en el trabajo previo:⁹ al igual que en el grupo histórico (figura 2A), los pacientes con mayor transporte peritoneal basal son los que muestran una disminución significativa del MTC cr a lo largo del primer año (figura 2B). No obstante, hay que señalar que los pacientes de este trabajo tienen MTC cr basales más altos que los históricos ($11,7 \pm 5,7$ vs. $10,5 \pm 5,3$) y que las mayores disminuciones de permeabilidad peritoneal se observan en pacientes con MTC cr más altos, mientras que en aquellos en los que el MTC era inferior a 10 la permeabilidad peritoneal prácticamente no varía.

Como podemos ver en la tabla 1, el cribado de sodio no cambió significativamente con el tiempo. Pero, al igual que ocurre con los MTC, el cribado de sodio también tien-

Tabla 1. Evolución en el tiempo de la función renal y peritoneal de los pacientes

	Basal n = 56	6 meses n = 49	12 meses n = 38	18 meses n = 23	24 meses n = 11
MTCcr	$11,7 \pm 5,7$	$9,18 \pm 3,84^*$	$8,1 \pm 3,1^*$	$8,1 \pm 3,38^*$	$8,8 \pm 3,3$
MTC urea	$23,5 \pm 7,3$	$21,2 \pm 6,8^*$	$18,9 \pm 3,8^*$	$19 \pm 4,5^*$	$21,1 \pm 4,1$
D/P cr	$0,72 \pm 0,09$	$0,71 \pm 0,08$	$0,67 \pm 0,08^{**}$	$0,68 \pm 0,08$	$0,69 \pm 0,09$
Cribado Na		$4,3 \pm 1,8$		$4,2 \pm 1,9$	
FRR	$7,09 \pm 3,97$	$6,9 \pm 4,6$	$3,9 \pm 4^{**}$	$2,5 \pm 3,6^{**}$	$2,8 \pm 3,7$
KT/V semanal	$2,6 \pm 0,72$	$2,5 \pm 0,5$	$2,45 \pm 0,54$	$2,37 \pm 0,49$	$2,35 \pm 0,34$
Ccr semanal	$93,8 \pm 29,3$	$91,9 \pm 30,8$	$77,38 \pm 30,37^{**}$	$72,38 \pm 25,3$	$76,6 \pm 25,1$

* Diferencia significativa con las medidas basales a los 6, 12 y 18 meses.

** Diferencia significativa con las medidas basales y a los seis meses.

MTC: Coeficiente de Transferencia de Masas; Cr: Creatinina; FRR: Función Renal Residual; Ccr: aclaramiento de creatinina.

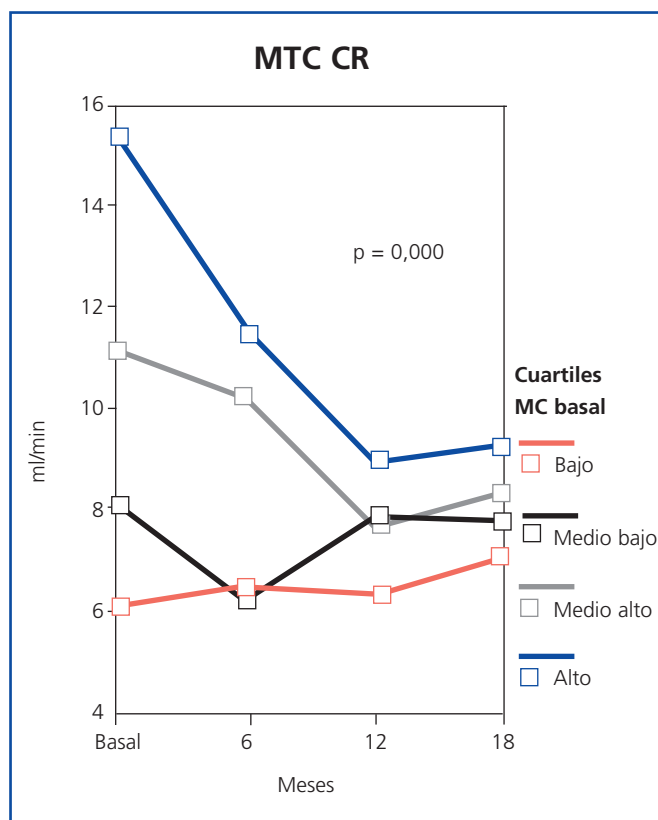


Figura 1. Evolución del MTC cr en función del tipo de transporte inicial.

de a normalizarse en los primeros meses de DP (figura 3). Así, en los pacientes con un cribado de sodio a los seis meses menor de la mediana (3,5%) observamos una mejoría del mismo (pasando del 2,7 al 3,7%), mientras que en los que tienen un alto cribado, éste disminuye (del 5,6 al 4,6%). No encontramos diferencias en el cribado de sodio a los seis meses ni en la evolución a los 18 meses en función del sexo, el tipo de diálisis, la existencia o no de diabetes, el uso de fármacos o haber padecido peritonitis. El cribado de sodio mantuvo una buena correlación con el MTCr ($r = -0,39$; $p = 0,016$), pero no con el D/Pcr.

DISCUSIÓN

En este estudio realizado sobre pacientes incidentes en DP que utilizan un intercambio de icodextrina desde el inicio de la DP, encontramos que la función peritoneal tiende a normalizarse en los primeros meses de DP, lo que se expresa en un acercamiento hacia la normalidad de los valores extremos de MTC cr. Esta tendencia a la normalización ocurre fundamentalmente en pacientes con muy alta permeabilidad inicial en los que observamos un descenso importante de la misma a lo largo de los primeros meses de DP. Este hecho ya ha sido comunicado por nuestro grupo en trabajos previos, realizados con líquidos que utilizan exclusivamente glucosa como agente osmótico y lac-

tato como tampón: tras los primeros meses de contacto con los líquidos de diálisis, si no ocurren peritonitis graves, la función peritoneal tiende a normalizarse.⁹ Por otro lado, también hemos observado en otros trabajos que la cinética peritoneal realizada a los seis meses y al año sería más representativa de lo que va a ocurrir a largo plazo, sobre todo en los valores extremos.⁴

En este trabajo, fundamentalmente se pretende valorar si el uso de icodextrina en pacientes incidentes en DP aporta alguna ventaja en la evolución de la función peritoneal. En efecto, la evolución de la permeabilidad peritoneal con icodextrina es parecida a la observada con el uso de las soluciones clásicas de glucosa lactato (figuras 2A y 2B), con una tendencia a la normalización de los MTC cr y una

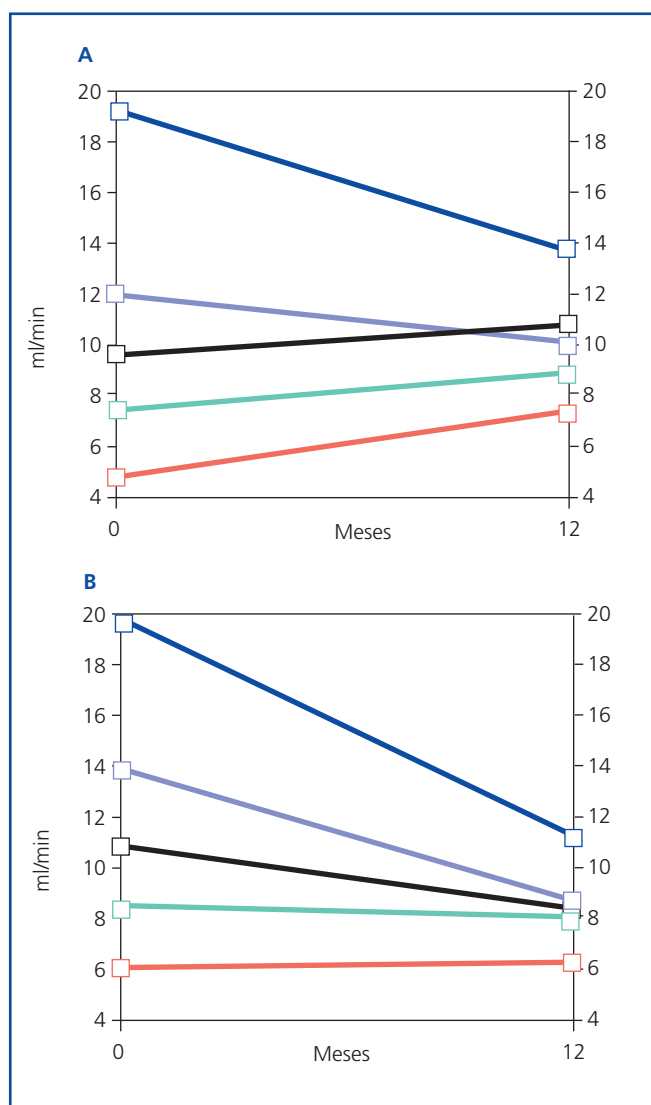


Figura 2. A: evolución del MTC cr a los 12 meses según los quintiles basales de MTC cr en el grupo histórico. B: evolución del MTC cr a los 12 meses en el grupo icodextrina, clasificado según los quintiles de MTC cr basales utilizados para el grupo histórico.

mayor disminución de la permeabilidad en los primeros meses en pacientes con valores altos de MTC cr. No obstante, de manera global, el descenso de MTC cr fue significativamente mayor ($p < 0,001$) en el grupo de icodextrina que en el grupo «histórico», que sólo usaba glucosa.

Las explicaciones para este mayor descenso de la permeabilidad en el primer año en el grupo de icodextrina pueden ser varias, ya que es un grupo con menor incidencia de peritonitis, mayor uso de IECA y que parten de un mayor MTC cr basal, y es precisamente en los AT basales en los que más se ve el descenso de permeabilidad en los primeros meses. Pero, posiblemente, el uso de icodextrina contribuya a este mejor comportamiento de la permeabilidad peritoneal, ya que permite un menor uso de glucosa hipertónica en pacientes AT basales. Las soluciones con alta concentración de glucosa pueden tener efectos tóxicos sobre el peritoneo, tanto directos como por la producción de PDG, sobre todo y teniendo en cuenta que nos estamos comparando con un grupo histórico que utilizaba lactato, hecho que favorece la formación de PDG. Los hallazgos de este trabajo realizado en pacientes incidentes, sumados a los resultados del estudio EAPOS realizado en pacientes prevalentes,⁶ donde se observa que en pacientes que llevan una media de tres años en DP el uso de icodextrina enlentece el aumento de permeabilidad peritoneal que se produce con el tiempo en DP, vendrían a confirmar el efecto beneficioso del uso de icodextrina en pacientes con AT peritoneal.

Nuestros resultados con el cribado de sodio vienen a confirmar la posibilidad de mejoría de la función de la membrana peritoneal tras los primeros contactos con las soluciones de diálisis. Observamos que los pacientes con bajo cribado de sodio inicial también mejoran en los primeros meses, lo que casi con toda seguridad irá asociado a una mejoría de la UF. Así, en estos pacientes, el uso de icodextrina no sólo permitiría obtener buenas UF pese a tener una alta permeabilidad y un mal cribado de sodio, sino que evitaría usar glucosa hipertónica y sus efectos nocivos sobre la membrana peritoneal, ya desde el inicio de la DP.

Por otro lado, la correlación del cribado de sodio con el MTC cr y no con el D/P cr, y el hecho de que sean los pacientes AT (cuartil más alto de MTCr) y los pacientes con bajo cribado los que más pueden mejorar en el primer año, nos lleva a recomendar la realización de cinéticas en el primer año con glucosa al 3,86%, determinando el cribado de sodio y/o MTC cr con el fin de detectar aquellos pacientes que más se podrían beneficiar del uso de polímeros de glucosa.

Estos resultados tienen una gran importancia, precisamente en un momento en el que se está debatiendo el valor pronóstico sobre morbilidad del AT basal,¹¹ habiendo incluso algunos autores que han llegado a sugerir que

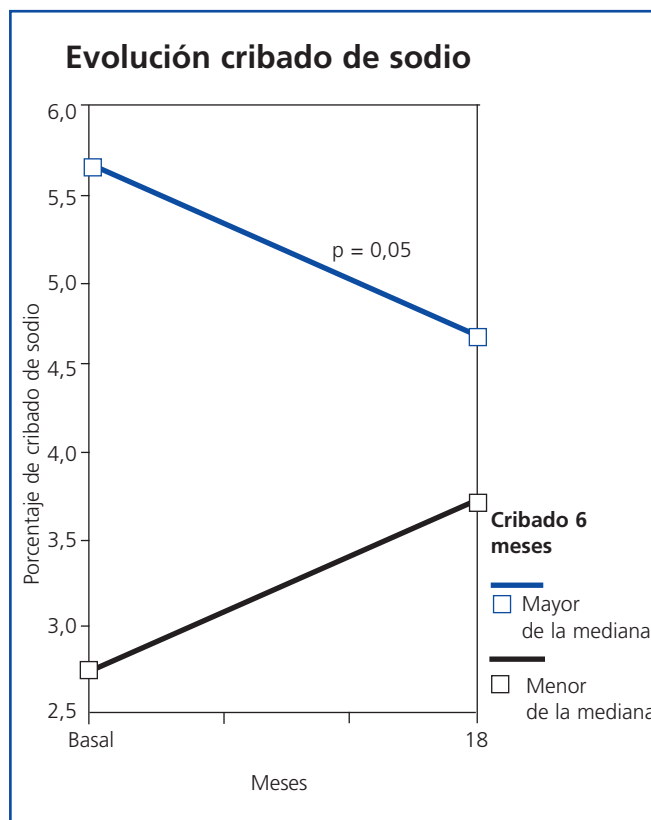


Figura 3. Evolución del cribado de sodio según si el cribado inicial es superior o inferior a la mediana.

estos pacientes son malos candidatos a DP y deberían pasar a HD.¹² Con este estudio, demostramos que el estado de muy AT peritoneal basal puede ser parcialmente reversible y que el uso de icodextrina, que permite altas UF sin abuso de glucosa, parece mejorar el comportamiento de los AT en los primeros meses de la DP. La mayoría de los estudios en los que se ha encontrado una peor supervivencia del AT basal están realizados con pacientes en DPCA utilizando exclusivamente soluciones de glucosa como agente osmótico,¹³⁻¹⁵ mientras que en los estudios con pacientes en DPA y/o que usan icodextrina el valor predictivo del AT sobre la morbilidad se pierde.¹⁶

La mayor limitación de este trabajo es que se compara con un grupo histórico que no tiene exactamente las mismas características que el actual en términos de permeabilidad, uso de IECA o ARA II, o incidencia de peritonitis, y es posible que alguno o varios de estos hechos estén contribuyendo a este mayor descenso de la permeabilidad en el primer año. Por otro lado, tanto en el grupo histórico como en el actual se utiliza lactato como tampón, lo que puede favorecer la formación de PDG y la toxicidad peritoneal del abuso de glucosa. Sería conveniente realizar una comparación entre el uso de icodextrina y soluciones con glucosa bajas en PDG, pero no disponemos de este grupo para compararlo.

En conclusión, el uso de un intercambio de icodextrina en pacientes con AT al inicio de la DP podría ayudar a corregir la alta permeabilidad basal en los primeros meses de diálisis. Por otra parte, las cinéticas realizadas a los 6 y 12 meses tras el inicio de diálisis son más representativas de la función peritoneal a largo plazo.

Agradecimiento

A Fernando Álvarez-Ude, por su lectura crítica y asesoramiento estadístico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Maiorca R, Vonesh EF, Cavalli P, de Vecchi A, Giagrande A, la Creca G. A multicenter, selection-adjusted comparison of patient and techniques survivals on CAPD and hemodialysis. *Perit Dial Int* 1991;11:118-27.
2. Collins AJ, Hao W, Xia H, Ebben JP, Everson SE, Constantini EG. Mortality risk of peritoneal dialysis and hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1999;34:1065-74.
3. Gokal R, Figueras M, Olle A, Rovira J, Badia X. Outcomes in peritoneal dialysis and hemodialysis-a comparative assessment of survival and quality of life. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14(6):24-30.
4. Selgas R, Fernández-Reyes MJ, Bosque E, Bajo MA, Borrego F, Jiménez C, et al. Functional longevity of human peritoneum - for how long is chronic peritoneal dialysis possible? Results of a prospective medium long-term study. *Am J Kidney Dis* 1994;23:64-73.
5. Selgas R, Bajo MA, Pavia A, Del Peso G, Díaz C, et al. Stability of peritoneal membrane in long-term peritoneal dialysis patients. *Adv Ren Replac Ther* 1998;5:168-78.
6. Davies SJ, Brown EA, Frandsen NE, Rodrigues AS, Rodríguez-Carmona A, Vychytil A, et al. Longitudinal membrane function in functionally anuric patients treat with APD: Data from EAPOS on the effects of glucose and icodextrin prescription. *Kidney Int* 2005;67:1609-15.
7. Cooker LA, Holmes CJ, Hoff CM. Biocompatibility of icodextrin. *Kidney Int* 2002;81:S34-45.
8. Moriishi M, Kawanishi H, Tsuchiya S. Impact on peritoneal membrane of use of icodextrin -based dialysis solution in peritoneal dialysis patients. *Adv Perit Dial* 2006;22:24-8.
9. Del Peso G, Fernández-Reyes MJ, Hevia C, Bajo MA, Castro MJ, Cirujeda A, et al. Factors influencing peritoneal transport parameters during the first year on peritoneal dialysis :peritonitis the main factor. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:1201-6.
10. Twardoski ZJ, Nolph KD, Khan R. Peritoneal equilibration test. *Perit Dial Bull* 1987;7:138-47.
11. Brimble KS, Walker M, Margetts PJ, Kundhal KK, Rabbat CG. Meta-Analysis: peritoneal membrane transport, mortality and technique failure in peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2591-8.
12. Wiggins K, McDonald SP, Brown FG, Rosman JB, Johnson DW. High membrane transport status on peritoneal dialysis is not associated with reduced survival following transfer to haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:3005-12.
13. Davies SJ, Phillips L, Russel GI. Peritoneal solute transport predicts survival on CAPD independently of residual renal function. *Nephrol Dial Transplant* 1998;3:962-8.
14. Wang T, Heimbürger O, Waniewski J, Bergström J, Lindholm B. Increased peritoneal permeability is associated with decreased fluid and small-solute removal and higher mortality in CAPD patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:1242-9.
15. Churchill DN, Thrope KE, Nolph KD, Keshaviah PR, Oreopoulos DG, Pagé D. Increased peritoneal membrane transport is associated with decreased patient and technique survival for continuous peritoneal dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:1285-92.
16. Yang X, Fang W, Bargman JM, Oreopoulos D. High peritoneal permeability is not associated with higher mortality or technique failure in patients on automated peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2008;28:82-92.

5.7- CAPÍTULO 7

Las cinéticas con glucosa hipertónica permiten identificar mejor y más precozmente el fallo de ultrafiltración. ¿Qué aporta el cribado de sodio?

María-José Fernández Reyes¹, María-Auxiliadora Bajo², Gloria del Peso², Patricia Estrada², S Sousa², Rafael Sánchez-Villanueva², Manuel Heras¹, Marta Ossorio², C Vega² y Rafael Selgas².

¹Servicio de Nefrología del Hospital General de Segovia.

²Servicio de Nefrología del Hospital Universitario La Paz.

Publicado en: Nefrología 2010;30(2):208-13

Índice de impacto: 0.53

PRINCIPALES HALLAZGOS CAPITULO 7:

En este estudio se realizan 184 cinéticas con glucosa hipertónica en pacientes estables en diálisis peritoneal (DP), con un tiempo medio en DP de 16 ± 22 meses. Se midieron el coeficiente de transferencia de masa de creatinina (MTCcr), el cociente dializado/plasma de creatinina (D/Pcr), la UF y el cribado de sodio a los 60 minutos. Estas cinéticas se han consolidado como herramienta para estimar la función peritoneal de una manera homogénea en todo el mundo. Nos permiten:

- 1.- Hacer una medida estandarizada de la UF
- 2.- Determinación del cribado de sodio, detectando y definiendo mejor las alteraciones del transporte peritoneal de agua (introducción del concepto de transporte de agua libre). Esto es especialmente importante en pacientes con :

2.1 .Bajas UF donde la correlación UF y trasporte peritoneal de pequeños solutos se pierde pero se mantiene una muy buena correlación entre UF y cribado de sodio a los 60 minutos.

2.2. En este capítulo mostramos como el trasporte de agua libre es el primer parámetro que se altera tras una peritonitis , aparentemente benigna.

Las cinéticas con glucosa hipertónica permiten identificar mejor el fallo de ultrafiltración. ¿Qué aporta el cribado de sodio?

M.J. Fernández-Reyes¹, M.A. Bajo Rubio, G. del Peso Gilsanz, P. Estrada, S. Sousa, R. Sánchez-Villanueva, M. Heras¹, M. Osorio, C. Vega, R. Selgas

Servicio de Nefrología. ¹ Hospital General de Segovia y Hospital Universitario La Paz. Madrid

Nefrología 2010;30(2):208-13

RESUMEN

Introducción: La utilización de soluciones con glucosa al 3,86%/4,25% se ha postulado como el método ideal para estudiar la función peritoneal, ya que permite evaluar mejor la capacidad de ultrafiltración (UF). **Objetivo:** El objetivo del estudio es analizar la UF y sus relaciones con la permeabilidad peritoneal y el cribado de sodio mediante la realización de cinéticas peritoneales con glucosa hipertónica. **Pacientes y métodos:** Realizamos 184 cinéticas con glucosa hipertónica en pacientes estables en diálisis peritoneal (DP), con un tiempo medio en DP de 16 ± 22 meses. Se midieron el coeficiente de transferencia de masa de creatinina (MTCcr), el cociente dializado/plasma de creatinina (D/Pcr), la UF y el cribado de sodio a los 60 minutos (difNa_{60}). **Resultados:** Los valores medios fueron: MTC-Cr: $9,1 \pm 4,5$ ml/min, D/Pcr: $0,71 \pm 0,09$, UF 759 ± 233 ml/4 h y difNa_{60} : $4,7 \pm 2,3$. El modelo que mejor explica la UF es el que incluye difNa_{60} , MTCcr, edad y tiempo en DP ($r = 0,57$; $p > 0,0001$). En los pacientes con UF menor de 600 ml (percentil 25) se pierde la correlación entre la UF y el MTCcr, pero se mantiene con difNa_{60} ($r = 0,48$). Los 38 pacientes con antecedentes de peritonitis no presentaron diferencias en UF, MTCcr o D/Pcr, pero tienen menor difNa_{60} ($3,7 \pm 2,8$ frente a $4,9 \pm 2,1$; $p = 0,002$) que el resto de pacientes. **Conclusiones:** La cinética peritoneal realizada con glucosa hipertónica permite no sólo hacer una medida estandarizada de la UF sino también determinar el cribado de sodio, que es el parámetro más sensible para detectar alteraciones del transporte de agua.

Palabras clave: Cinética peritoneal. Glucosa hipertónica. Ultrafiltración. Cribado de sodio.

Kinetic studies with hypertonic glucose permit better identification of ultrafiltration failure. What is the contribution of sodium sieving?

ABSTRACT

Introduction: The use of solutions containing hypertonic glucose (3.86%/4.25%) has been postulated as the method of choice for study the peritoneal function, and permits a better evaluation of the ultrafiltration (UF) capacity. **Objective:** The aim of our study was to analyze the UF capacity and its relation with the peritoneal permeability and sieving of sodium, performing the peritoneal kinetic study with hypertonic glucose solutions. **Patients and methods:** We performed 184 peritoneal kinetic studies with hypertonic glucose solutions in stable patients on peritoneal dialysis (PD), with a mean time on PD of 16 ± 22 months. We measured the mass transfer coefficient of creatinine (CrMTC), dialysate to plasma ratio of creatinine (D/Pcr), UF capacity and sieving of sodium at 60 minutes (difNa_{60}). **Results:** The mean values were: CrMTC: 9.1 ± 4.5 ml/min, D/Pcr: 0.71 ± 0.09 , UF 759 ± 233 ml/4 h and difNa_{60} : 4.7 ± 2.3 . The best multivariate model that predicts the UF capacity included: difNa_{60} , CrMTC, age and time on PD ($r = 0.57$; $p > 0.0001$). In patients with UF lower than 600 ml/4 h (Percentil 25) the correlation between UF and CrMTC was lost, but remains the correlation with difNa_{60} ($r = 0.48$). The patients with previous peritonitis ($n = 38$) showed no differences in UF, CrMTC or D/Pcr, but they had lower difNa_{60} (3.7 ± 2.8 vs. 4.9 ± 2.1 ; $p = 0.002$) than the remaining patients. **Conclusions:** The peritoneal kinetic study performed with hypertonic glucose allows to standardize the UF capacity and by determination of sieving of sodium, the early detection of water transport alterations, before the UF capacity and small solutes permeability alteration develops.

Key words: Peritoneal kinetics study. Hypertonic glucose. Ultrafiltration. Sieving of sodium.

INTRODUCCIÓN

El test de equilibrio peritoneal (TEP), originariamente descrito por Twardowski et al. en 1987¹, se realizaba mediante un intercambio de 4 horas con una solución de glucosa al

Correspondencia: María José Fernández-Reyes
Servicio de Nefrología.
Hospital General de Segovia.
Ctra. de Ávila, s/n. 40002 Segovia.
jfernandez@saludcastillayleon.es

2,27/2,5%. Este test proporciona una buena información sobre la permeabilidad peritoneal a pequeñas moléculas, pero no detecta precozmente alteraciones en el transporte de agua. El fallo de ultrafiltración (UF) se desarrolla con el tiempo en un 20-30% de los pacientes en diálisis peritoneal (DP)² y es una de las principales causas de fracaso de la técnica³, por lo que es necesario encontrar herramientas que permitan identificarlo de forma temprana y avanzar en el conocimiento de sus causas. La Sociedad Internacional de Diálisis Peritoneal (ISPD), a través de su Comité de Ultrafiltración (UF), recomienda realizar la cinética peritoneal con una solución de glucosa hipertónica (3,86% o 4,25%), lo que permite medir la capacidad de transporte de agua del peritoneo en condiciones extremas, estandarizar la medida de UF y definir el fallo de ultrafiltración (FUF)⁴. En trabajos previamente previos, con la cinética con glucosa hipertónica se han demostrado resultados equivalentes a los de la cinética con glucosa al 2,27/2,5% en lo que respecta al transporte de pequeñas moléculas (D/P de creatinina y urea)⁵, y además aporta información adicional sobre el transporte transcelular de agua, mediante la medida del cribado de sodio⁵⁻⁷. Durante la primera hora o 2 horas de un intercambio de glucosa hipertónica se observa una reducción en la concentración de sodio en el dializado, fenómeno denominado cribado de sodio, que se explica por el paso de agua libre a través de canales trascelulares impermeables a otros solutos (aquaporina-1). El empeoramiento del transporte transcelular de agua (TWC) a través de las aquaporinas se acepta hoy día como una causa más de fallo de UF⁶, por lo que la ISPD recomienda medir el cribado de sodio a los 60 minutos o durante la realización de las cinéticas. Por otro lado, se sabe que en fases iniciales de la DP, la correlación entre permeabilidad peritoneal y UF es menor que la descrita para pacientes que llevan más de un año en DP⁸, lo que indica que otros factores, además de la permeabilidad, pueden condicionar la UF en etapas precoces.

El objetivo de este estudio es analizar la capacidad de UF y sus relaciones con la permeabilidad peritoneal y el transporte de sodio en pacientes tratados con DP, mediante la realización de cinéticas con soluciones hipertónicas. Un objetivo adicional es confirmar que la relación entre la capacidad de UF y la permeabilidad peritoneal es diferente en estadios precoces de la DP.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se realizaron 184 estudios peritoneales en 184 pacientes estables en DP (edad $50,7 \pm 15,9$), 75 tratados con diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA) y 109 con diálisis peritoneal automática (DPA). Todos los pacientes utilizaban soluciones estándar de glucosa como agente osmótico y lactato como *buffer*. El tiempo medio en DP era de $15,7 \pm 22$ (1-122 meses). Un 53% eran hombres y un 15% eran diabéticos. Treinta y ocho pacientes habían presentado algún episodio de peritonitis con anterioridad.

La cinética peritoneal se realizó en condiciones de estabilidad del paciente y, al menos, después de la aparición de cualquier episodio de peritonitis, hemoperitoneo o de una intervención quirúrgica abdominal. Se realizó según el protocolo estandarizado, empleando una bolsa de 2 litros de glucosa hipertónica (3,86/4,25%) con una permanencia de 4 horas. Durante el estudio de función peritoneal los pacientes permanecían en ayunas y no recibían medicación, a excepción de bajas dosis de insulina subcutánea, si era necesario. Para medir la función difusiva se recogieron seis muestras del efluente peritoneal (en los minutos 0, 30, 60, 120, 180 y 240) y una muestra basal de sangre. Con estas determinaciones, se calcularon la relación dializado/plasma de creatinina a los 240 min (D/Pcr) y los coeficientes de transferencia de masa de urea (MTCurea) y creatinina (MTCcr), según el modelo matemático descrito previamente². La UF estándar fue calculada como la diferencia del volumen drenado y el volumen infundido, tras el peso de las bolsas. Se considera fallo (UFF) cuando la UF después de 4 horas de permanencia de un intercambio de glucosa al 3,86% es menor de 400 ml, de acuerdo con los datos descritos por Krediet⁹.

Se midió el porcentaje de descenso en la concentración de sodio con respecto a basal a los 60 min ($\text{difNa}_{60} \text{ min} = [\text{sodio en dializado basal} - \text{sodio en dializado a los 60 min}] * 100 / [\text{sodio en dializado basal}]$).

Los pacientes fueron clasificados en cuatro grupos según los cuartiles de UF y en cada grupo por separado se realizó un análisis independiente de las relaciones entre permeabilidad, UF y cribado de sodio. Las cinéticas realizadas en los primeros 6 meses fueron objeto también de un análisis posterior, con el fin de comprobar si los factores que condicionan la UF y su relación con permeabilidad o transporte de agua son diferentes en estadios tempranos. De igual manera, se analizaron por separado los datos de las cinéticas realizadas a pacientes con antecedente de algún episodio de peritonitis.

Análisis estadístico

El análisis estadístico fue realizado mediante el programa SPSS 11.0. Los valores son expresados como porcentajes o medias \pm desviación estándar (DE). Un valor de $p < 0,05$ es considerado como significación estadística. Se utilizó el test de la t de Student para comparar medias, y el test de Pearson para establecer coeficientes de correlación lineales. Si alguna variable era ordinal o no tenía una distribución normal se empleó el test de Sperman. Para establecer las variables que se asocian de manera independiente con el cribado de sodio o con la UF, se llevó a cabo un análisis de regresión lineal por pasos, usando las variables que presentaban correlación con estos parámetros.

RESULTADOS

Durante la realización de la prueba no se observaron efectos adversos, salvo algún síntoma ligero de depleción de volumen en pacientes con diuresis residual y UF elevadas, que no requirieron la realización de medidas extraordinarias.

En la tabla 1 se exponen los resultados del estudio cinético peritoneal que se expresa en media, rango y cuartiles de D/Pcr, MTCcr, MTCurea, UF y porcentaje de descenso en la concentración de sodio a los 60 minutos (difNa₆₀). Observamos una alta correlación entre MTCcr y D/Pcr ($r = 0,86$; $p = 0,000$). No existían diferencias en MTCcr o urea, D/Pcr, UF o difNa₆₀ en ningún punto entre los pacientes que eran dializados con DPCA o con DPA. Los pacientes en DPA eran más jóvenes (45 ± 14 frente a 58 ± 14 años) y llevaban menos tiempo en DP (12 ± 16 frente a 20 ± 27 meses). Treinta y ocho pacientes habían presentado algún episodio de peritonitis previo a la cinética (17 casos un episodio, 14 pacientes dos episodios y siete, tres o más). Como se observa en la tabla 2, no existieron diferencias en UF, MTCcr o D/Pcr entre estos pacientes y el resto. Sin embargo, los pacientes con antecedentes de peritonitis tienen un difNa₆₀ significativamente menor ($3,7 \pm 2,8$ frente a $4,9 \pm 2,1$; $p = 0,002$).

En el grupo global, el difNa₆₀ mantuvo muy buena correlación con la UF ($r = 0,49$) y con la permeabilidad, medida

tanto por MTCcr ($r = -0,45$) como por D/Pcr ($r = -0,49$) y con haber presentado una peritonitis previa ($r = -0,22$; $p = 0,002$). El modelo que mejor explica el cribado de sodio ($r = 0,61$; $r^2 = 0,38$; $p < 0,0001$) es el que incluye UF, MTCcr, peritonitis y edad, y que se expone en la tabla 3. En la figura 1 se recoge la evolución de los cribados de sodio a los 30, 60 y 120 minutos, según los cuartiles de UF. Los pacientes en el percentil inferior de UF (<600 ml/4 h) se diferencian claramente del resto en el difNa₆₀. Un difNa₆₀ igual o superior al 5% descartaría un fallo de UF.

La UF se correlacionó fundamentalmente con el difNa₆₀ ($r = 0,49$; $p = 0,00$), la permeabilidad peritoneal de pequeños solutos, tanto medida por MTCcr ($r = -0,39$; $p = 0,00$) como por D/Pcr ($r = -0,32$; $p = 0,00$), y con el tiempo en DP ($r = -0,17$; $p = 0,019$). El modelo que mejor explica la UF ($r = 0,57$; $p < 0,0001$) es aquel en el que se incluyen difNa₆₀, MTCcr, edad y tiempo en DP, expuesto en la tabla 4. No se incluyen en el modelo las peritonitis. Cuando clasificamos a los pacientes según los cuartiles de UF en cuatro grupos observamos que, si bien el MTCcr fue significativamente mayor en los subgrupos con menos UF, las correlaciones entre UF y permeabilidad dentro de cada uno de los grupos se pierde (tabla 5). También se pierden las correlaciones entre la UF y el difNa₆₀ en los tres grupos de mayor UF, pero en el grupo de pacientes con UF <600 ml/4 h (P_{25}), se mantiene una buena correlación entre UF y difNa₆₀ ($r = 0,48$; $p < 0,001$) (tabla 5).

Tabla 1. Resultados globales de los estudios cinéticos peritoneales

	Media	Rango	Percentil 25	Percentil 50	Percentil 75
D/P creatinina	0,71 \pm 0,09	0,47-0,96	0,65	0,71	0,79
MTCcr (ml/min)	9,1 \pm 4,5	1,3-33	6,2	8,6	11,9
MTCurea (ml/min)	20,7 \pm 6,13	6,5-47,4	16,8	20,4	24,1
UF estándar (ml/4 h)	759 \pm 233	100-1.350	600	750	900
DifNa 60 min	4,7 \pm 2,3	-3,6-11,3	3,2	4,7	6,1

MTC: coeficiente de transferencia de masa; UF: ultrafiltración; DifNa 60 min: (Sodio en dializado basal – sodio en dializado a los 60 min) * 100 / (Sodio en dializado basal).

Tabla 2. Resultados de los estudios cinéticos peritoneales en pacientes con y sin antecedentes de peritonitis

	Con peritonitis previas (n = 38)	Sin peritonitis previas (n = 145)	p
D/P creatinina	0,71 \pm 0,08	0,71 \pm 0,09	NS
MTCcr (ml/min)	8,9 \pm 3,7	9,1 \pm 4,7	NS
UF estándar (ml/4 h)	705 \pm 229	773 \pm 234	NS
DifNa 60 min	3,7 \pm 2,8	4,9 \pm 2,1	0,002

MTC: coeficiente de transferencia de masa; UF: ultrafiltración; DifNa 60 min: (Sodio en dializado basal – sodio en dializado a los 60 min) * 100 / (Sodio en dializado basal).

Tabla 3. Análisis multivariante de los factores asociados con difNa_{60}

	Coeficientes β no estandarizados	p	Intervalo de confianza 95%	
			Límite inferior	Límite superior
Constante	4,6	<0,001	3,1	6,1
Ultrafiltración	0,004	<0,001	0,002	0,005
MTCcr	-0,16	<0,001	-0,22	-0,097
Peritonitis previa	-0,92	0,007	-1,59	-0,25
Edad	-0,02	0,020	-0,037	-0,003

MTCcr: coeficiente de transferencia de masas de creatinina.

Finalmente, comparamos los 72 estudios cinéticos realizados en pacientes con un tiempo en diálisis menor a 6 meses frente al resto. No existían diferencias significativas en cuanto a UF (753 ± 232 ml/4 h, <6 meses frente a 763 ± 237 ml/4 h, >6 meses), difNa_{60} ($4,6 \pm 2,3$ frente a $4,7 \pm 2,3$), D/Pcr ($0,72 \pm 0,1$ frente a $0,71 \pm 0,1$) o MTCcr ($9,3 \pm 4,5$ frente a $8,9 \pm 4,5$ ml/min). La correlación entre UF y MTCcr es menor en cinéticas realizadas antes los 6 meses ($r = -0,33$ frente a $r = -0,43$; $p < 0,05$);

DISCUSIÓN

El déficit de UF, tanto inherente como adquirido con el tiempo en DP, es actualmente uno de los principales factores con-

dicionantes de la supervivencia del paciente y de la técnica³. Por ello, es imprescindible medir de manera estandarizada la UF, basalmente y de forma periódica, para avanzar en el conocimiento de las causas del fallo de UF. En nuestra unidad, los estudios cinéticos peritoneales se realizan con glucosa hipertónica al 3,86/4,25% desde el año 1999. En el presente estudio, el primer dato que llama la atención es la baja prevalencia de fallo de UF (4,9%, 9/184 pacientes), inferior a la referida por otros autores⁷⁻¹⁰. Posiblemente, esto se debe a que tanto el tiempo medio en diálisis (15,6 meses) como la incidencia de peritonitis previas, ambos considerados como los principales condicionantes de la pérdida de UF³, eran bajos. No obstante, el hecho de haber definido el fallo de UF como UF menor de 400 ml/4 h no implica que menores descensos o pérdidas progresivas de UF no deban considerarse como

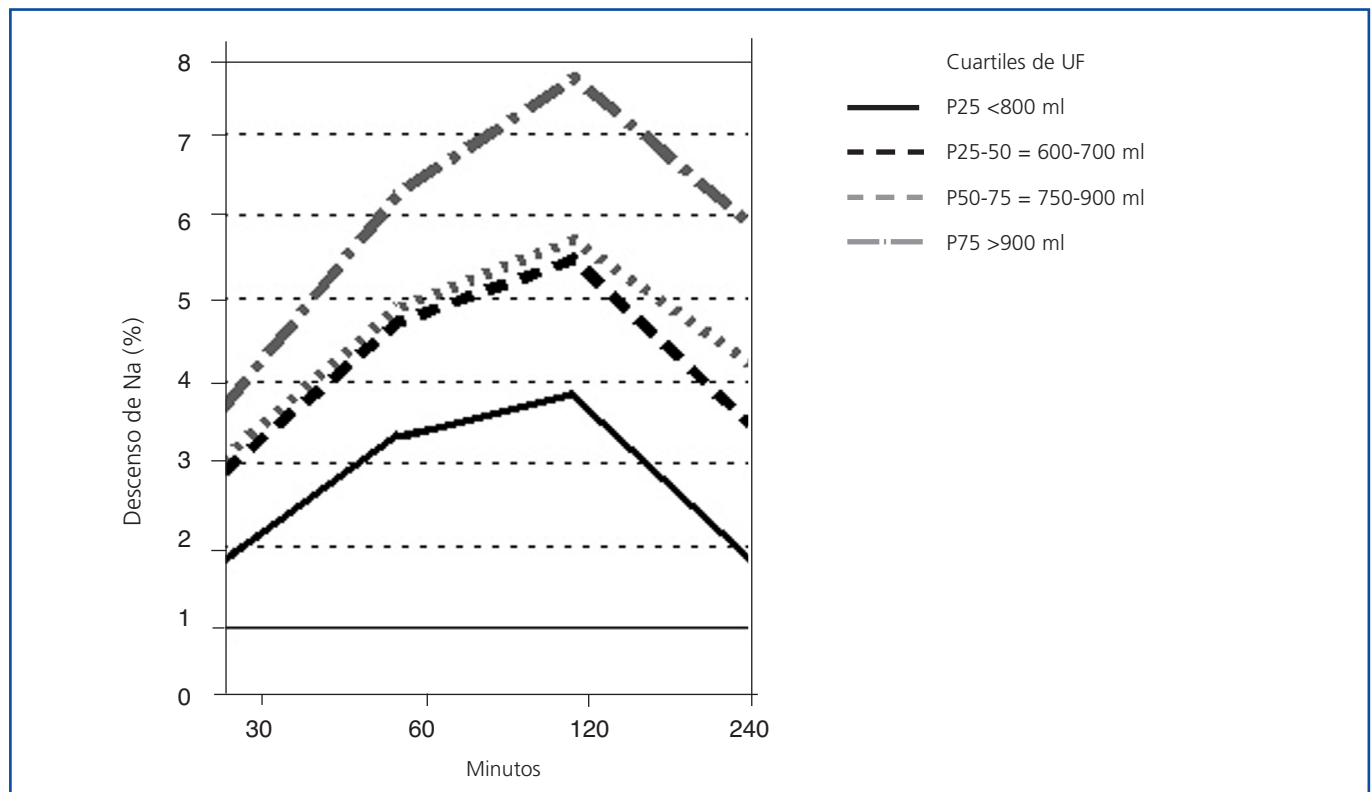
**Figura 1.** difNa según cuartiles de ultrafiltración (UF).

Tabla 4. Análisis multivariante de los factores asociados con la ultrafiltración

	Coeficiente β no estandarizado	p	Intervalo de confianza 95%	
			Límite inferior	Límite superior
Constante	577,9	<0,001	413,1	742,7
DifNa ₆₀	40,8	<0,001	26,3	55,3
MTCcr	-11,1	0,003	-18,4	-3,8
Edad	2,3	0,014	0,46	4,1
Tiempo en diálisis	-1,38	0,04	-2,7	-0,064

MTCcr: coeficiente de transferencia de masas de creatinina.

patológicos. Milla et al.¹¹ estudiaron a 95 pacientes incidentes en DP mediante la realización de cinéticas con glucosa al 3,86% basal y posteriormente de forma anual, y observaron que con el tiempo en DP se produce una disminución de la UF, que es significativa a partir del tercer año, y que únicamente se encuentra precedida por cambios en el cribado de sodio, permaneciendo estables en el tiempo el resto de parámetros de transporte peritoneal (D/Pcr y D/Pglucosa). Como ya ha sido descrito previamente por nuestro grupo, las peritonitis son uno de los principales condicionantes de pérdida de UF^{3,12}. En el presente estudio, en los pacientes con antecedentes de peritonitis, el difNa₆₀ es el parámetro que con probabilidad más rápidamente se ve alterado después de la inflamación peritoneal. De acuerdo con nuestros resultados y con los de Milla et al., sería recomendable la realización de cinéticas con glucosa hipertónica tras los episodios de peritonitis, con el fin de predecir precozmente cuáles serán los pacientes con riesgo de desarrollar fallo de UF y valorar la necesidad de medidas terapéuticas como, por ejemplo, el descanso peritoneal.

La realización de cinéticas con glucosa hipertónica nos permite no sólo medir el transporte difusivo (con resultados equivalentes en términos de permeabilidad de pequeñas moléculas a los obtenidos con glucosa al 2,27%) sino también la capacidad máxima de transporte peritoneal de agua, así como analizar las relaciones entre permeabilidad y UF. Esta última se consigue en DP gracias a la capacidad osmótica de la glucosa, y ésta se pierde rápidamente si el peritoneo es muy permeable; por ello, es lógico que la UF tras un intercambio de 4 horas dependa de la permeabilidad peritoneal. En nuestro estudio, hemos encontrado una correlación entre permeabilidad peritoneal y UF, pero no tan alta como otros autores¹⁰. Además, al igual que en otros trabajos previos de nuestro grupo⁸, esta correlación es menor en cinéticas realizadas antes de los primeros 6 meses, lo que indica que otros factores diferentes a la permeabilidad peritoneal están condicionando la UF, sobre todo en estadios iniciales de la DP. Esta menor correlación entre permeabilidad y UF se observa sobre todo en los grupos de pacientes con alto transporte o con baja UF⁸. Un hallazgo interesante de este estudio es que en pacientes con UF menor

Tabla 5. Correlaciones entre la ultrafiltración con MTC creatinina, D/P creatinina y cribado de sodio según cuartiles de ultrafiltración

	MTC creatinina	D/P creatinina	DifNa ₆₀
Percentil 25 UF <600 ml (n = 54)			
MTCcr = 11,4 ± 5,1	r = -0,21	r = -0,24	r = 0,48*
Percentiles 25-50 UF 600-750 ml (n = 46)			
MTCcr = 9,4 ± 3,7 ^a	r = -0,22	r = -0,20	r = 0,10
Percentiles 50-75 UF 750-900 ml (n = 44)			
MTCcr = 8,2 ± 3,5 ^a	r = 0,06	r = 0,02	r = -0,062
Percentiles 75-100 UF >900 ml (n = 40)			
MTCcr = 6,7 ± 4,2 ^{a,b}	r = -0,048	r = 0,033	r = 0,19

MTC: coeficiente de transferencia de masa; DifNa₆₀ min: (Sodio en dializado basal – sodio en dializado a los 60 min) * 100 / (Sodio en dializado basal); r = coeficiente de correlación de Pearson.

En la primera columna se expresan los MTCcr medios para el subgrupo: ^asignificativo con respecto al percentil 25 y ^bsignificativo con respecto al percentil 25-50.

*p <0,05, ^dp <0,01.

de 600 ml/4 h (P_{25}) se pierde la correlación entre UF y MTCr o D/Pcr, pero se mantiene entre UF y difNa_{60} ($r = 0,48$; $p < 0,001$). Éste es un hecho muy importante, ya que en estos pacientes la realización de la cinética con glucosa al 3,86% nos permite detectar y cuantificar fallos de UF que posiblemente el D/Pcr y el MTCr no discriminen adecuadamente. Por tanto, en situaciones extremas, como el alto transporte peritoneal o el fallo de UF, la cinética al 3,86%, con medida de UF estándar y cribado de sodio, se convierte en una herramienta de gran ayuda para la detección de una manera más sensible de alteraciones en el transporte transcelular de agua.

En conclusión, las cinéticas realizadas con glucosa hipertónica son bien toleradas y nos permiten, gracias a la medida estandarizada de la UF y a la determinación del cribado de sodio, detectar y definir mejor las alteraciones del transporte peritoneal de agua, en especial después de episodios de peritonitis o en pacientes con bajas UF, no exclusivamente debidas al aumento de permeabilidad peritoneal.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Twardowski ZJ, Nolph KD, Khanna R, Prowant BF, Ryan LP, Moore HL. Peritoneal equilibration test. *Perit Dial Bull* 1987;7:138-47.
2. Selgas R, Fernández-Reyes M.J., Bosque E, Bajo MA, Borrego F, Jiménez C, et al. Functional longevity of human peritoneum-for how long is chronic peritoneal dialysis possible? Results of a prospective medium long-term study. *Am J Kidney Dis* 1994;23:64-73.
3. Ates K, Nergizoglu G, Keven K, Sen A, Kutlay S, Ertürk S, et al. Effect of fluid and sodium removal on mortality in peritoneal dialysis patients. *Kidney Int* 2001;60:767-76.
4. Nolph K, Gokal R, Mujais S. ISPD Ad Hoc Committee on Ultrafiltration Management in Peritoneal Dialysis. *Perit Dial Int* 2000;20(Suppl 4):S3-S4.
5. Pride ET, Gustafson J, Graham QA, Spainhour L, Mauck V, Brown P, et al. Comparison of a 2.5% and 4.25% dextrose peritoneal equilibration test. *Perit Dial Int* 2002;22:365-70.
6. Ho-Dac-Pannekeet MM, Atesever B, Struijk DG, Krediet RT. Analysis of ultrafiltration failure in peritoneal dialysis patients by means of standard peritoneal permeability analysis. *Perit Dial Int* 1997;17:144-50.
7. Smit W, Van Dijk P, Langedijk MJ, Schouten N, Van den Berg N, Struijk DG, et al. Peritoneal function and assessment of reference values using a 3.86% glucose solution. *Perit Dial Int* 2003;23:440-9.
8. Selgas R, Bajo MA, Cirujeda A, Del Peso G, Valdés J, Castro MJ, et al. Ultrafiltration and small solute transport at initiation of PD: questioning the paradigm of peritoneal function. *Perit Dial Int* 2005;25:68-76.
9. Krediet R. The peritoneal membrane in chronic peritoneal dialysis patients. *Kidney Int* 1999;55:341-56.
10. Ortiz A, Marrón B, Berlanga JR, Reyero A, Gazapo R. Peritoneal equilibrium test with hypertonic exchange: practical application in a peritoneal dialysis program. *Nefrologia* 2001;21(4):362-9.
11. Milla V, Pozzoni P, Virga G, Crepaldi M, Vecchio L, Andrulli S, et al. Peritoneal transport assessment by peritoneal equilibration test with 3.86% glucose: a long-term prospective evaluation. *Kidney Int* 2006;69:927-33.
12. Del Peso G, Fernández-Reyes MJ, Hevia C, Bajo MA, Castro MJ, Cirujeda A, et al. Factors influencing peritoneal transport parameters during the first year on peritoneal dialysis: peritonitis is the main factor. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:1201-6.

6.- DISCUSIÓN

La línea de investigación seguida a lo largo de 30 años mediante la realización de los diferentes estudios parciales que contiene esta tesis corresponde a una **necesidad conceptual**, y a otra **obligación práctica** destinada a ofrecer al paciente en cada momento lo que su peritoneo funcionalmente puede darle. Ambas se producen necesariamente desde el inicio de la experiencia con la diálisis peritoneal, ante la falta de conocimiento que sobre ello había en 1981. Fuimos conscientes de que trabajar con una **membrana viva, un tejido o un órgano** (según se vea), suponía un reto primero para la comprensión de sus propias razones y segundo para su aprovechamiento terapéutico en las diferentes etapas que deberíamos abordar.

Un hecho destacable que permite cerrar una etapa de la DP con esta investigación es la aparición de las soluciones biocompatibles y su implantación clínica. Una de ellas, la icodextrina, incorporada más precozmente sí ha podido ser objeto de estudio. Las soluciones bajas en PDGs (productos de degradación de la glucosa) y/o con bicarbonato sustituyendo al lactato, se están actualmente implantando en el mundo occidental y obligan a redefinir lo conocido hasta ahora a través de las soluciones bioincompatibles, que es lo que contiene esta tesis. Por ello este trabajo representa también un **marco referencial**, teniendo además en cuenta que el número de estudios publicados al respecto con largo tiempo de observación en grandes series de pacientes es mínimo.

El primer hallazgo destacable de esta tesis es que la **diálisis peritoneal es posible a largo plazo**, incluso en la era de los líquidos más bioincompatibles y en la década en la que no se disponía de recursos como la diálisis peritoneal automática y la icodextrina. Sin embargo, con el tiempo en DP y fundamentalmente a partir de 4-5 años, un alto porcentaje de pacientes desarrollan un cambio común que consiste en un aumento de permeabilidad peritoneal a pequeños solutos y de ahí una mayor absorción de glucosa, pérdida del gradiente osmótico y una consiguiente disminución (o fallo) de ultrafiltración (UF). Esta condición a la que hemos denominado **alto transportador (AT) adquirido** es un factor limitante de la técnica por dos causas, una sistémica y otra local. La primera representada por la incapacidad

para mantener un adecuado balance de agua y sodio, lo que es considerado factor pronóstico de mortalidad (12), y la segunda porque el déficit de UF adquirido es un marcador precoz de riesgo de desarrollo de esclerosis peritoneal (14). Además, los estudios anátomo-funcionales realizados por nuestro grupo y por otros autores han demostrado que efectivamente el AT adquirido se asocia a cambios estructurales específicos como transición la epitelio-mesenchimal de la célula mesotelial (TEM) (19), fibrosis y angiopatía (20). Estos cambios inducidos por la DP son sólo parcialmente reversibles cuando se realizan descansos peritoneales precoces (21) y lamentablemente no se dispone de otras terapéuticas. Por tanto, podemos hablar del AT adquirido como de una situación patológica inducida por la DP que a largo plazo puede limitar el uso de la técnica o desencadenar patologías graves como la esclerosis peritoneal, por lo que se hace fundamental definir los factores de riesgo de su desarrollo y sus marcadores de detección precoz.

Pero para conocer la evolución de cualquier proceso es preciso conocer al detalle su forma de comienzo. Por ello nos propusimos **analizar la situación basal funcional del peritoneo**, es decir las características del transporte peritoneal que tiene el paciente *per se*, antes de ser alteradas con la DP. Como vemos en el capítulo 2, se confirma que existe una gran dispersión en el de transporte de agua y solutos en la cinética basal (realizada entre 2-6 semanas tras inicio de DP) y ya en ese momento hay pacientes con muy alta permeabilidad y con baja (fallo de) UF. Pero existen unas características diferenciales en este **AT al que hemos denominado inherente frente al AT adquirido**. Es parcialmente reversible y como vemos en los capítulos 4 y 5 muestra una tendencia a disminuir la permeabilidad a pequeños solutos y a aumentar la UF, sobre todo en pacientes con valores extremos de permeabilidad y UF este fenómeno ha sido descrito también por otros autores (22). Por ello hemos propuesto considerar que el AT y fallo de UF inherentes son fundamentalmente fenómenos vasoactivos que durante el primer año se regulan, disminuyendo la gran dispersión del transporte inicial. Además como analizamos en el capítulo 5 (figura 4) a partir del segundo año no existen diferencias en los valores de transporte de solutos (MTCcr) según el punto de partida, los que si parecen más representativos de la evolución del peritoneo a largo plazo son los resultados de la cinética realizada tras un año en DP. Otra

característica importante del estudio peritoneal basal es que existe una diferente (menor) correlación entre el transporte de pequeños solutos (medida por MTCcr) y el de agua (la UF) ($r=-0.30$ vs. $r=-0.48$ en AT adquirido) por lo que los fallos basales de UF deben depender más de otros factores que la sola permeabilidad peritoneal a solutos pequeños, y a su través del mantenimiento del gradiente de glucosa.

Un punto más allá en el que hemos profundizado en esta tesis es en el **significado pronóstico del AT inherente**. Varios trabajos de la era pre-DPA mostraron que los pacientes con AT tenía una peor supervivencia en DP (8-10) y esta creencia se hizo fundamentalmente fuerte a raíz del meta-análisis de Brimble (11). Desde un punto de vista teórico los pacientes con alta permeabilidad podrían tener peor supervivencia en DP ya que por un lado, pueden tener un déficit de UF que les lleve a la sobrecarga de volumen, HTA y mayor riesgo cardiovascular, y por otro, el AT inherente podría ser un marcador de comorbilidad (23-25). De hecho ha sido asociado a altas pérdidas proteicas que sí se ha vinculado a daño endotelial peritoneal (26). En el capítulo 3 analizamos el valor pronóstico de las condiciones de transporte basal sobre la supervivencia del paciente y de la técnica y no hemos encontrado ninguna relación. Lo que si observamos es que los pacientes con AT inherente tenían mayor edad, comorbilidad y menor albúmina plasmática, todos ellos factores asociados a mortalidad. Por tanto en aquellos casos donde el AT inherente se asocia a comorbilidad sí puede ser un marcador de riesgo de mortalidad, pero a través de patologías de base y no por la condición de AT *per se*. Otro de los factores que ha podido condicionar que en nuestros pacientes el AT inherente no sea factor de riesgo de mortalidad o fallo de la técnica puede ser el que en nuestra unidad se utilizan todos los recursos disponibles para conseguir UF sin sobrecargar de glucosa (DPA desde 1995 e icodextina desde 1998) y son varios los estudios que han mostrado que la condición de AT no es un factor de riesgo de mortalidad en pacientes que utilizan DPA y/o icodextrina (27). Con todos estos datos y los recursos de tratamiento que disponemos en la actualidad la creencia del peor pronóstico en DP vs. HD para el paciente con AT inherente es totalmente inconsistente.

Muy diferente es la situación de AT adquirido, que como hemos encontrado se asocia a tiempo y agresiones locales en DP. Uno de los factores

de riesgo de desarrollo de AT adquirido analizado más exhaustivamente son los episodios de peritonitis. Hemos querido distinguirlos entre sí a través de duración, entendiendo que este pudiera ser un factor decisivo en la agresión del tejido y en su capacidad de ser reparado. Además en nuestros primeros análisis en el capítulo 1, los días de inflamación acumulados se mostraron como el principal factor de riesgo de fallo de UF adquirido. En aquel trabajo observamos como la capacidad de UF se correlaciona con el tiempo en diálisis sólo en el grupo de pacientes con una alta tasa de peritonitis acumulada. Los efectos nocivos que las peritonitis agresivas tienen sobre la función peritoneal y la supervivencia de la técnica son por todos conocidos. En el capítulo 5 vemos como las peritonitis son la principal causa de transferencia a HD por fallo de la membrana. Pero posiblemente los efectos de la inflamación sobre la función peritoneal son diferentes según el momento en el que ocurra. En un estudio previo Selgas y col (28) mostraron como las peritonitis, incluso leves, que ocurren tardíamente pueden ser un factor precipitante del fallo de UF y transferencia a HD. Cuando nos centramos en el análisis de los estadios precoces en los capítulos 4 y 5 también comprobamos como aquellos pacientes que sufren peritonitis en el primer año invierten la tendencia natural a aumentar UF y a disminuir la permeabilidad. Esto va acorde con los resultados Cho y col (29) que muestran como el aumento de permeabilidad a lo largo del primer año se asocia a incrementos en los niveles en efluente peritoneal de IL-6, TGF- β y VEGF. Las peritonitis provocan la liberación de sustancias proinflamatorias que podrían persistir en la membrana peritoneal más allá de la propia infección peritoneal y que son capaces de provocar daños estructurales irreversibles. En el capítulo 7 también observamos como el primer parámetro que se altera tras la peritonitis, incluso antes que la UF es el cribado de sodio posiblemente por daño sobre la aquaporina.

Un último factor de riesgo de desarrollo de AT adquirido es, como muestran los trabajos de Davis y col (30,31), el **abuso de glucosa** como agente osmótico en las soluciones de DP. Varios modelos animales han mostrado las alteraciones estructurales que ocurren en el peritoneo cuando se expone a líquidos con altas concentraciones en PDGs (32,33). Pero existe una dificultad para establecer la relación causa-efecto del abuso de glucosa sobre el transporte peritoneal de pequeños solutos, ya que por definición serán los

pacientes con déficit de UF los que más glucosa usarán para conseguir un adecuado balance de agua y sodio, sobre todo a partir de 4-5 años cuando se haya perdido la diuresis residual. En el capítulo 5 nos propusimos estudiar el efecto puro del abuso de glucosa sobre la permeabilidad a pequeños solutos, y para ello analizamos la evolución de la permeabilidad peritoneal durante el primer año (periodo en el que la diuresis residual permite a muchos pacientes con fallo de UF no tener que usar glucosa hipertónica) en un grupo de pacientes con transporte peritoneal intermedio. Comprobamos como el abuso de glucosa se asoció a aumento de permeabilidad secundariamente. Apoyando la teoría de los beneficios del ahorro de glucosa intraperitoneal tenemos los resultados del capítulo 6 que muestran como el uso de icodextrina en pacientes incidentes se asocia a un mayor descenso de MTCcr en el primer año que en el grupo histórico en el que sólo se utilizaban glucosa como agente osmótico (siempre con soluciones ricas en PDGs). También en el capítulo 5 constatamos que tanto el uso de icodextrina desde el inicio como su introducción progresiva se asocia a un retraso en la aparición de AT adquirido. Otros autores también han demostrado como la introducción de icodextrina en pacientes prevalentes anúricos en DPA frena el desarrollo de AT y fallo de UF (34).

Una de las **limitaciones** de esta tesis es que aunque la medida de la UF se hace con una metodología estandarizada y estable en el tiempo no se realiza de acuerdo con las normas de la Sociedad Internacional de Diálisis Peritoneal del año 2000 (13) que recomienda medir la UF mediante la realización de una cinética con un intercambio de glucosa hipertónica de 4 horas. Inevitable para algo que precedió a esta propuesta. Efectivamente, y por ello están adoptadas en nuestro medio, las cinéticas con glucosa hipertónica permiten medir la capacidad de transporte de agua del peritoneo en condiciones extremas, estandarizar la medida de UF y definir el fallo de UF (menos de 400ml). En el capítulo 7 analizamos la información adicional que nos aporta la monitorización del transporte peritoneal de agua y sodio mediante cinéticas con glucosa hipertónica. Los pacientes con fallo de UF, en los que la correlación entre permeabilidad peritoneal (medida por MTCcr o PET) y UF se pierde, es el cribado de sodio (**transporte de agua libre**) a los 60 min el parámetro que mejor se correlaciona con la UF. Por tanto, en situaciones extremas, como el AT peritoneal o el fallo de UF, la cinética con glucosa

hipertónica determinando la UF estándar y cribado de sodio, se convierte en una herramienta de gran ayuda para la detección de una manera más sensible de alteraciones en el transporte transcelular de agua. Además el cribado de sodio es el parámetro que más precozmente se altera tras la peritonitis. En el capítulo 1 vimos como la capacidad de UF con el tiempo en diálisis disminuía sólo en pacientes con antecedentes de peritonitis y en el capítulo 7 como el transporte transcelular de agua es el primer parámetro que se altera tras las peritonitis, antes que la pérdida de UF por aumento de la permeabilidad peritoneal. Estos datos vienen a confirmar los trabajos de La Milia y col.(35), que demuestran, mediante la realización de cinéticas seriadas con glucosa hipertónica, como el cribado de sodio es el parámetro que mejor predice el fallo de UF con el tiempo en diálisis. Se hace por tanto necesario monitorizar no sólo el transporte de solutos sino también el de agua y sodio por que posiblemente sea el transporte transcelular de agua el parámetro que más precozmente se altere en la evolución hacia el fallo de membrana. Lamentablemente la práctica de cinéticas peritoneales bajo glucosa 1.5 o 2.5% hasta el año 2000 no nos permite calcular este índice y recuperar sus valores de una tan larga serie de pacientes y tiempo.

7.- CONCLUSIONES FINALES

1/ La diálisis peritoneal a largo plazo es posible, incluso en la era de los líquidos más bioincompatibles, pero la exposición repetida del peritoneo a estos líquidos y la ocurrencia de inflamaciones peritoneales llevan con el tiempo en un alto porcentaje de pacientes a cambios funcionales y estructurales. El alto transporte (AT) adquirido con fallo de ultrafiltración (UF) acompañante es el fenómeno que más frecuentemente ocurre.

2/ Entre los factores de riesgo para desarrollar el AT adquirido quedan claramente establecidos que, además del tiempo en diálisis, influyen los días de inflamación peritoneal y los líquidos con alto contenido en glucosa.

3/ El uso de icodextrina desde el inicio o introducido durante la estancia en diálisis previene o retrasa el desarrollo de AT.

4/ Las características del transporte peritoneal al inicio de diálisis son muy variadas y poco representativas de la evolución posterior de la función peritoneal. Las determinaciones al año tienen un mayor valor pronóstico.

5/ El AT y fallo de UF inherentes son fenómenos reversibles siempre y cuando no ocurran peritonitis o se abuse de la glucosa.

6/ El AT inherente no es un factor limitante para la diálisis peritoneal y no se asocia a peor supervivencia del paciente o de la técnica.

7/ El transporte de agua libre (valorado mediante el cribado de sodio) es el parámetro que más precozmente se altera tras las peritonitis. Las cinéticas realizadas con glucosa hipertónica midiendo el cribado de sodio ayudan a detectar precozmente pacientes en riesgo de fallo de UF.

8/ Estos estudios y los patrones de comportamiento funcional definidos en ellos pueden convertirse en referente histórico para comparar la evolución de la función peritoneal en la era de los nuevos líquidos más biocompatibles.

8.- BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Maiorca R, Vonesh EF, Cavalli P, de Vecchi A, Giagrande A, La Creca G: A multicenter , selection-adjusted comparison of patient and techniques survivals on CAPD and hemodialysis. *Perit Dial Int* 1991; 11:118-127.
- 2.-Serkes KD, Blagg CR, Nolph KD, Vonesh EF, Shapiro F. Comparison of patients and technique survival in continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) and hemodialysis: a multicenter study. *Perit Dial Int* 1990; 10:15-19.
- 3.-Maiorca R, Cancarini GC, Brunori G, Camerini C, Manili L. Morbidity and mortality of CAPD and hemodialysis. *Kidney Int* 1993; 43(suppl 40):S4-S15.
4. - Collins AJ,Hao W, Xia H, Ebben JP, Everson SE, Constantini EG: Mortality risk of peritoneal dialysis and hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1999; 34:1065-74.
- 5.- Gokal R, Figueras M, Olle A, Rovira J, Badia X. Outcomes in peritoneal dialysis and hemodialysis-a comparative assessment of survival and quality of life. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14(Suppl 6):24-30.
6. - Weinhandl ED,* Foley RN, Gilbertson DT, Arneson TJ, Snyder JJ, Collins AJ. Propensity-Matched Mortality Comparison of Incident Hemodialysis and Peritoneal Dialysis Patients. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 499–506
- 7.-Strujik DG, Krediet RT, Koomen GCM,,Boeschoten EW, Hoek FJ, Arisz L: A prospective study of peritoneal transport in CAPD patients. *Kidney Int* 1994; 45:1739-1744.
- 8.- Churchill DN, Thrope KE, Nolph KD, Keshaviah PR, Oreopoulos DG, Pagé D. Increased peritoneal membrane transport is associated with decreased patient and technique survival for continuous peritoneal dialysis patients. *J. Am Soc Nephrol* 1998; 9: 1285-92.
- 9- Davies SJ, Phillips L, Russel GI. Peritoneal solute transport predicts survival on CAPD independently of residual renal function. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 3:962-8.
- 10- Wang T, Heimbürger O, Wanieewski J, Bergström J, LindholmB. Increased peritoneal permeability is associated with decreased fluid and small-solute removal and higher mortality in CAPD patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13:1242-9.
- 11.- Meta-analysis: peritoneal membrane transport, mortality, and technique failure in peritoneal dialysis. Brimble KS , Margetts PJ, Kundhal KK, Rabbat CG .*J Am Soc Nephrol* 2006;17: 2591-2598.

- 12.- Ates K, Nergizoglu G, Keven K, Sen A, Kutlay S, Ertürk S, Duman N, Karatan O, and Ertug AE. Effect of fluid and sodium removal on mortality in peritoneal dialysis patients. *Kidney Int* 2001;60: 767-776.
- 13.- Nolph K, Gokal R, Mujais S. ISPD Ad Hoc Committee on Ultrafiltration Management in Peritoneal Dialysis. *Perit Dial Int* 2000; 20(suppl4): S3-4.
- 14.- Lambie ML, John B, Mushahar L, Huckvale C, Davies SJ. The peritoneal osmotic conductance is low well before the diagnosis of encapsulating peritoneal sclerosis is made. *Kidney Int.* 2010 Sep; 78(6):611-8.
- 15.-Twardowski ZJ, Nolph KD, Khanna R, Prowant BF, Ryan LP, Moore HL. Peritoneal equilibration test. *Perit Dial Bull.* 1987; 7:138-47.
- 16.-Garred LJ, Canaud B, Farrell PC: A simple kinetic model for assessing peritoneal mass transfer in chronic ambulatory peritoneal dialysis patients. *ASAIO* 1983; 6:131-137.
- 17.-Selgas R, Carmona AR, Martinez ME: peritoneal mass transfer coefficient in patients on long term CAPD. *Perit Dial Bull* 1984; 4:153-156.
- 18.- Abstract SEN 1991. Comparaciones entre métodos de evaluación de la función difusiva peritoneal. PET vs MTC una discusión multihospitalaria. Grupo de estudios CAPD-Centro Nefrología.1991 XI, Suplemento 2: abstrac 126.
- 19.- Del Peso G, Jiménez-Heffernan JA, Bajo MA, Aroeira LS, Aguilera A, Fernández-Perpén A, Cirugeda A, Castro MJ, de Gracia R, Sánchez-Villanueva R, Sánchez-Tomero JA, López-Cabrera M, Selgas R. Epithelial-to-mesenchymal transition of mesothelial cells is an early event during peritoneal dialysis and is associated with high peritoneal transport.*Kidney Int Suppl.* 2008 Apr;(108):S26-33.
- 20.-Honda K, Hamada C, Nakayama M, Miyazaki M, Sherif AM, Harada T, Hirano H. Peritoneal biopsy study group of the Japanese society for peritoneal dialysis. Impact of uremia, diabetes, and peritoneal dialysis itself on the pathogenesis of peritoneal sclerosis: a quantitative study of peritoneal membrane morphology. *Clin J Am Soc of Nephrol* 2008; 3:720-708.
- 21.- Selgas R, Bajo MA, Castro MJ, Sánchez-Tomero JA, Cirugeda A. Managing ultrafiltration failure by peritoneal resting. *Perit Dial Int.* 2000 Nov-Dec; 20(6):595-7.
- 22.- Wai-Kei Lo, Alessandra Brendolan, Barbara F, et al. Changes in the peritoneal equilibration test in selected chronic peritoneal dialysis patients. *J. Am. Soc. Nephrol* 1994; 4: 1466-1474.

- 23.- Chung SH, Chu WS, Lee HA. Peritoneal transport characteristics, comorbid disease and CAPD patients. *Perit Dial Int* 2000; 20: 541–547.
- 24.- Beddhu S, Bruns FJ, Saul M, Seddon P, Zeidel ML. A simple comorbidity scale predicts clinical outcome and cost in dialysis patients. *Am J Med* 2000; 108: 609–613.
- 25.- Chang TI, Park JT, Lee DH, Lee JH, Yoo TH, Kim BS, Kang SW, Lee HY, Choi KH. High peritoneal transport status is not an independent risk factor for high mortality in patients treated with automated peritoneal dialysis. *J Korean Med Sci*. 2010 Sep; 25(9):1313-7.
- 26.- Sanchez-Villanueva R, Bajo MA, del Peso G, Fernández-Reyes MJ, Gonzalez E, Romero S, Estrada P, Selgas S. Higher daily peritoneal protein clearance when initiating peritoneal dialysis is independently associated with peripheral arterial disease (PAD): A possible new marker of systemic endothelial dysfunction?. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 1009–1014.
- 27.- Yang X, Fang W, Bargman JM, Oreopoulos D. High peritoneal permeability is not associated with higher mortality or technique failure in patients on automated peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2008; 28:82-92.
- 28.- Selgas R, Paiva A, Bajo MA, Cirugeda A, Aguilera A, Díaz C, Hevia C. Consequences of peritonitis episodes appearing late during peritoneal dialysis (PD) in patients able to continue PD. *Adv Perit Dial*. 1998; 14:168-72.
- 29.- Cho JH, Hur IK, Kim CD, Park SH, Ryu HM, Yook JM, Choi JY, Choi HJ, Choi HJ, Park JW, Do JY, Kim YL. Impact of systemic and local peritoneal inflammation on peritoneal solute transport rate in new peritoneal dialysis patients: a 1-year prospective study. *Nephrol Dial Transplant*. 2010 Jun; 25(6):1964-73.
- 30.- Davies SJ, Bryan J, Phillips L, Russell GI. Longitudinal changes in peritoneal kinetics: the effects of peritoneal dialysis and peritonitis. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11:498-506.
- 31.- Davies SJ, Phillips L, Naish PF, Russell GI. Peritoneal Glucose Exposure and Changes in Membrane Solute Transport with Time on Peritoneal Dialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2001; 12:1046-51.
- 32.- De Vriese AS, Flyvbjerg A, Mortier S et al. Inhibition of the interaction of AGE–RAGE prevents hyperglycemia-induced fibrosis of the peritoneal membrane. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2109–2118.

- 33.- Nakayama M, Kawaguchi Y, Yamada K et al. Immunohistochemical detection of advanced glycosylation end-products in the peritoneum and its possible pathophysiological role in CAPD. *Kidney Int* 1997; 51: 182–186.
- 34.- Davies SJ, Brown EA, Frandsen NE, et al; EAPOS Group. Longitudinal membrane function in functionally anuric patients treated with APD: Data from EAPOS on the effects of glucose and icodextrin prescription. *Kidney Int.* 2005;67(4):1609-15.
- 35.- Milla V, Pozzoni P, Virga G, Crepaldi M, Vecchio L, Andrulli S et al. Peritoneal transport assessment by peritoneal equilibration test with 3.86% glucose: a long-term prospective evaluation. *Kidney Int* 2006; 69:927-33.